FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1980 - N° 109

# L'ASTHME D'EXERCICE

## Etude des variations de l'histaminémie et de la prévention par la théophylline

**THESE**

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 5 décembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FAUGUET Michel

né le 2 novembre 1952

à DIJON (Côte d'Or)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546814_0032

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1980 - N*

# L'ASTHME D'EXERCICE

## Etude des variations de l'histaminémie et de la prévention par la théophylline

**T H E S E**

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 5 décembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FAUGUET Michel

né le 2 novembre 1952

à DIJON (Côte d'Or)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

## PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. GUERRIN, Doyen
M. J.P. DIDIER, Assesseur
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

M. J. GUYOT, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT, Professeur Honoraire

## PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Chirurgie Générale : P. AUPECLE
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique Gynécologique et Obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile : M. ALISON
Hépato-Gastro-Entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : Pr ZAHND
Maladies Infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie Chirurgicale : C. FERRY
Pathologie Médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Radiologie (Diagnostic) : J.P. MABILLE
Sémiologie Médicale : J.B. BOUHEY

## PROFESSEURS SANS CHAIRES

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie Générale : S. BRIET

Médecine Expérimentale Immunologie : F. MARTIN

Médecine Interne : M. GAUDET

Médecine Préventive santé publique, hygiène : M. CARON

Pédiatrie : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Psysiologie : J.P. DIDIER

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J. M. AUTISSIER

Anatomie Pathologique : E. JUSTRABO

Anesthésiologie : M. WILKENING

Bactériologie, virologie, : A. KAZMIERCZAK

Biochimie Médicale : G. MACK

Chirurgie Générale : G. PIGANIOL

J.P. FAVRE

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Dermatologie, Vénéréologie : D. LAMBERT

Endocrinologie, métabolisme, nutrition : J.M. BRUN

Gynécologie et Obstétrique ; J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine Interne : P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie (Diagnostic) : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie (Thérapie) : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale : G. MALKA

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie : J. L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon
déclare que les opinions émises dans les thèses
qui lui sont présentées doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend
ne leur donner ni approbation ni improbation.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

- A LA MEMOIRE DE MON PERE

- A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

- A MES PARENTS

- A MA TANTE

- A MA SOEUR ET MON FRERE

- A MA FAMILLE

- A MES AMIS

JURY DE LA THESE

PRESIDENT :

Monsieur le Professeur M. ALISON

MEMBRES :

Monsieur le Professeur A. ESCOUSSE

Monsieur le Professeur Agrégé L. JEANNIN

Monsieur le Professeur Agrégé F. RUFF

Monsieur le Docteur P. J. HARDEL

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. ALISON

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons bénéficié de son enseignement et nous avons pu apprécier sa grande expérience au cours du stage passé à ses côtés.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur A. ESCOUSSE

Nous avons apprécié ses qualités dans l'enseignement dont il nous a fait profiter au cours de nos études.

Nous le remercions de son aide et de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé L. JEANNIN

Il a su, par son enseignement, nous éclairer avec beaucoup de compétence et de précision au cours du stage passé dans son service.

Nous sommes honorés de le compter parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé F. RUFF

Il s'est proposé courtoisement à nous faire bénéficier de ses conseils et nous avons apprécié la qualité de son accueil.

Il a accepté de faire partie de notre jury.

Qu'il en soit très sincèrement remercié.

Monsieur le Docteur P.J. HARDEL

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Sa disponibilité, son accueil sympathique, ses précieux conseils nous ont beaucoup aidé tout au long de l'élaboration de notre travail.

Nous voudrions lui exprimer ici toute notre gratitude.

# P L A N

INTRODUCTION

REVUE DES DONNEES DE LA LITTERATURE SUR L'ASTHME D'EXERCICE

TRAVAIL PERSONNEL AU LABORATOIRE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

# INTRODUCTION

MENEELY (105) définit l'asthme comme "une maladie caractérisée par une augmentation de la réactivité bronchique à divers stimuli et se traduisant par une obstruction diffuse des voies aériennes, modifiée soit spontanément, soit sous l'effet d'un traitement".

Chez certains asthmatiques, l'exercice peut déclencher une dyspnée sibilante ayant tous les caractères cliniques et spirométriques de l'asthme : c'est l'asthme d'exercice. L'exercice peut donc être considéré comme un stimulus particulier de l'arbre bronchique hyper-réactif de l'asthmatique, et l'asthme d'exercice comme une forme particulière de la maladie asthmatique.

L'asthme d'exercice est connu depuis l'antiquité puisque dès le IIè siècle après J. C., ARETAEUS le CAPPADOCIEN écrivait : "si, à la suite de gymnastique ou de course la respiration devient difficile, il s'agit d'asthme". Il fut décrit ensuite au XVIIè par WILLIS (185), au XVIIIè par FLOYER (54), au XIXè par SALTER (145) et par THORROWGOOD (175). Ce n'est qu'en 1943 que TURIAF et JACQUELIN (177) ont fait la première étude en France. En 1962, JONES (83) a montré qu'un exercice bref entraine une bronchodilatation, alors qu'un exercice prolongé provoque une bronchoconstriction. Dès lors, l'intérêt porté à l'asthme d'exercice s'est considérablement accru, principalement pendant la dernière décade au cours de laquelle se sont multipliées les publications.

Actuellement, le problème de la relation de l'asthme et de l'exercice suscite un grand intérêt lié, nous semble-t-il, à plusieurs raisons :

- d'une part, sur le plan diagnostique, la reproduction en laboratoire permet d'étiqueter certaines dyspnées d'effort et de différencier chez un asthmatique un bronchospasme post-exercice d'une inadaptation à l'effort

- d'autre part, sur le plan physiopathologique, les mécanismes du bronchospasme induit par l'exercice, encore imparfaitement connus, sont probablement multiples et interviennent en proportions variables d'un malade à l'autre,

- enfin, sur le plan thérapeutique, il existe des possibilités de prévenir l'asthme d'exercice, utiles pour éviter de soustraire l'asthmatique des jeux et des sports, surtout chez l'enfant.

Dans une étude bibiographique, nous nous proposons de faire une synthèse aussi fidèle que possible, sur les nombreux travaux effectués ces dernières années sur l'asthme d'exercice.

Puis, dans une deuxième partie, nous exposons notre travail personnel réalisé en laboratoire, concernant quelques aspects bien particuliers de l'asthme d'exercice.

# REVUE

# DES DONNEES DE LA LITTERATURE

# SUR L'ASTHME D'EXERCICE

# I - Caractéristiques de l'asthme d'exercice

## A- Influence de l'exercice sur la bronchomotricité

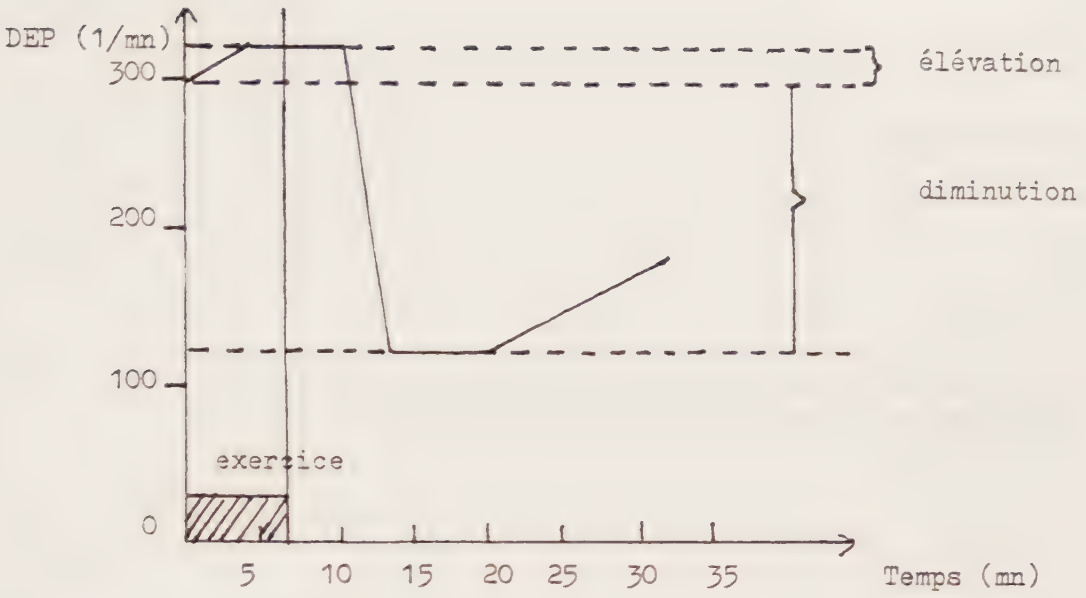
### 1)Modification de la bronchomotricité au cours de l'exercice

Il y a lieu de séparer les modifications observées pendant l'exercice et celles qui le suivent. Il existe une bronchodilatation au cours de l'exercice, suivie d'une bronchoconstriction à l'arrêt de celui-ci. Comme l'ont montré ANDERSON et col., cette séquence a été observée aussi bien chez le sujet normal que chez l'asthmatique (10).

Chez les sujets normaux, ces auteurs étudient la bronchomotricité, par mesure du Débit Expiratoire de Pointe (D.E.P.) pendant et après une course sur tapis roulant, et trouvent, outre une élévation attendue du D.E.P. pendant l'exercice, une chute du D.E.P. de 10 % en moyenne après l'exercice. Ces valeurs ont été confirmées dans une vaste étude par BURR et Coll. (24)

Chez l'asthmatique, la réponse typique à 6 mn de course est montrée dans la figure suivante (60). L'asthmatique présente de façon caractéristique une élévation du D.E.P. et du V.E.M.S. pendant l'exercice et une chute marquée après l'exercice, le minimum étant atteint en environ 5 à 10 mn après l'arrêt de cet exercice, avec une chute de 25-50 % de la valeur de repos.

La différence entre les modifications de la bronchomotricité chez le normal et chez l'asthmatique est donc plutôt quantitative que qualitative (3, 164).




Aspect typique d'un bronchospasme d'exercice

2) Aspects Cliniques

Remarquons qu'il y a tout un éventail de réponses. Dans les cas extrêmes, l'exercice ne déclenche jamais de crise chez l'asthmatique avéré, ou au contraire il est le seul stimulus de la crise, ce que JACQUELIN et TURIAF (177) ont été les premiers à décrire sous le nom d'asthme à dyspnée d'effort exclusive. Dans les rares cas, même l'activité habituelle peut déclencher le bronchospasme. Mais comme nous l'observerons plus loin, seul l'exercice important et prolongé est suivi d'un bronchospasme, en règle générale.

Cliniquement, l'asthme d'exercice semble rare mais il est difficile de le diagnostiquer par le simple interrogatoire car le malade a du mal a distinguer la dyspnée d'effort survenant en cours d'exercice du véritable asthme d'exercice dans lequel la dyspnée, accompagnée de sibilants, n'apparaît que dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'exercice (114).

Aussi, de nombreux auteurs ont cherché à reproduire le phénomène en laboratoire en faisant pratiquer aux sujets un exercice physique déterminé et en mesurant l'obstruction bronchique qui éventuellement en résulte.

## B - Reproductibilité de l'asthme d'exercice en laboratoire

### 1) Exercices

#### a) Nature de l'exercice

Différents exercices ont été proposés :

- la course libre (53, 82, 139, 140, 152), pratiquée en plein air, effectuée à un rythme permettant de parcourir 800 à 1 000 m, simple, son inconvénient réside dans la difficulté de la surveillance,

- la course sur tapis roulant (7, 101, 107, 114, 161, 177) dont on peut modifier la vitesse de déroulement, la pente ou les deux ; la surveillance est plus facile,

- le pédalage sur bicyclette ergométrique (4, 58, 45, 68, 89, 109, 121, 123, 160, 181) à des degrés de puissance variable grâce à un frein électromagnétique ; l'épreuve est de type rectangulaire, à puissance constante, ou le plus souvent triangulaire, à puissance croissante ; le désavantage provient du fait que l'épreuve est souvent interrompue pour cause de fatigue des membres inférieurs, sans avoir pu atteindre la puissance voulue,

- plus rarement, la montée et descente d'escaliers (38, 50, 100) la marche à pied et la natation (53) sont utilisées pour déclencher un bronchospasme.

Certains travaux comparatifs ont essayé de déterminer la fréquence et la sévérité de l'asthme d'exercice chez les mêmes sujets soumis à de différents types d'exercice (4, 46, 50, 53, 60, 139, 152).

Ces études amènent à conclure que l'exercice le plus "asthmogène" est la course libre ; en second lieu se trouve la course sur tapis roulant ; en troisième le pédalage sur bicyclette ergométrique et en dernier lieu la natation et la marche à pied. D'autre part, elles montrent que s'il y a un sport à conseiller aux sujets asthmatiques, la natation est à choisir de préférence à tout autre activité physique.

b) Conditions de l'exercice

- Intensité de l'exercice.

Des exercices intermittents (ex. : le foot-ball) ou de faible intensité ne produisent que peu d'asthme. Un exercice d'intensité moyenne est nécessaire pour déclencher un bronchospasme mais au-delà d'une certaine puissance, la bronchoconstriction reste invariable (9, 60).

- durée de l'exercice.

Un exercice de trop courte durée n'induit pas d'asthme, en général, même s'il est sévère. Il faut qu'il soit suffisamment prolongé, et le type d'exercice le plus asthmogène est celui qui dure de 6 à 8 mn. Paradoxallement, un exercice de plus longue durée, même s'il est plus sévère, est bien supporté, comme si le sujet asthmatique "passait au travers de sa crise d'asthme" (9, 60).

c) Type de l'exercice idéal pour étudier l'asthme d'exercice

Compte tenu des arguments cités auparavant, et sans en connaître la raison exacte, GODFREY (60) pense que pour reproduire un asthme d'exercice, le meilleur moyen est une course libre à vitesse constante, pendant 6 à 8 mn, d'intensité suffisante pour amener la fréquence cardiaque à 90 % de la fréquence cardiaque maximale en fonction de l'âge (8).

2) Critères du diagnostic positif de l'asthme d'exercice en laboratoire

De nombreux critères ont été proposés, choisis de façon plus ou moins arbitraire, pour définir si le sujet développe un asthme d'exercice ou non.

a) Perception de sibilants à l'auscultation pulmonaire.

Peu nombreux sont les auteurs qui ne tiennent compte que de la perception de sibilants à l'auscultation pulmonaire pour affirmer la présence d'un asthme d'exercice (47,77, 91). En revanche, presque tous s'en servent comme moyen de surveillance des athmatiques testés.

b) Mesures spirométriques

Ce sont les plus couramment utilisées en laboratoire.

- la diminution du VEMS (Volume Expiratoire Maximum pendant la première seconde)après exercice par rapport au VEMS initial de repos varie de 10 à 30 % voire plus selon les auteurs (10, 15,16, 36, 45, 53, 58, 83, 84, 91, 100, 114, 132, 139, 140, 148, 165, 177, 180) ; elle correspond à une obstruction bronchique située sur les voies aériennes les plus larges ; ce débit étant effort-dépendant, il est fonction de l'effort musculaire déployé par le sujet pour faire une expiration forcée,

- la diminution du rapport VEMS/CV est peu utilisée (53) car lorsqu'il existe une bronchoconstriction, le VEMS diminue dans des proportions beaucoup plus importantes que ne la fait la CV ; le rapport VEMS/CV est ainsi moins sensible que le VEMS,

- la diminution du DME 25-75 (Débit Maximum Expiratoire 25 %-75 %) après exercice par rapport au DME 25-75 initial de repos (32, 65, 128, 129, 165, 176, 180) d'au moins 30 % ; l'intérêt de cette mesure est qu'elle est effort-indépendante et donc plus spécifique quele VEMS, elle correspond à une obstruction bronchique sur les voies aériennes

les plus distales et, pour peu que le niveau de la bronchoconstriction intéresse les bronches de petit calibre, ce paramètre serait alors des plus précis,

- la diminution du rapport DME 25-75/CV est peu ou pas utilisé pour les mêmes raisons que le rapport $\frac{VEMS}{CV}$,

- la diminution du DEP (Débit Expiratoire de Pointe) après exercice par rapport au DEP initial de repos varie entre 10 et 25 % ou plus selon les auteurs (7, 8, 68, 89, 93, 123, 152, 161, 180, 181) ; très utilisé par les anglo-saxons, cè paramètre est malheureusement effort-dépendant, donc non spécifique des variations du calibre des voies aériennes.

c) la conductance et la résistance des voies aériennes, dont les valeurs diffèrent avant et après exercice ont aussi été utilisées pour l'étude de l'asthme d'exercice. Ces mesures sont faites dans un pléthysmographe corporel (2, 15, 35, 40, 50, 51, 107, 112), en respiration spontanée donc physiologique. Elles ne testent malheureusement que les grosses voies aériennes, et objectivent donc mal les obstructions dominant éventuellement sur les petits conduits.

d) L'enregistrement continu et simultané des variations du débit aérien et de la pression buccale pendant les interruptions itératives à deux temps du courant aérien est une technique proposée par PETIT (118) et utilisée par MARCELLE (101) et par GUERIN (66) dans la détermination de l'asthme d'exercice. Cette technique permet la mise en évidence de l'asynchronisme ventilatoire dont l'apparition traduit l'existence d'un bronchospasme net et des modifications profondes de la répartition gazeuse contemporaine à la bronchoconstriction (56). Cependant, cette méthode est peu utilisée dans les recherches expérimentales concernant l'asthme d'exercice, actuellement.

e) Il existe d'autres paramètres moins couramment utilisés pour l'asthme d'exercice, en particulier :

- la courbe débit-volume, permet l'étude des débits instantanés (68) et certains ont sensibilisé cette courbe en utilisant deux mélanges inspirés différents, l'un d'air, l'autre d'hélium et d'oxygène (135), mais son appareillage est très couteux,

- la compliance dynamique, dont la mesure nécessite la mise en place d'un ballonnet oesophagien mal accepté par les sujets.

Au total, il existe deux grandes catégories de tests :

- ceux qui se font en respiration spontanée (résistance et conductance), donc dans des conditions physiologiques, mais dont les paramètres deviennent inutilisables si la bronchoconstriction prédomine à la périphérie,

- ceux qui nécessitent une inspiration forcée, semblant plus fiables, le VEMS est le plus souvent utilisé en France, alors que les anglo-saxons préfèrent le DEP ; en fait ces deux tests sont dépendants de l'effort dans leur réalisation et il vaut mieux leur préférer le DEM 25-75, indépendant de l'effort et qui renseigne sur l'état des bronches périphériques.

L'épreuve est en général considérée comme positive s'il existe soit des sibilants avec ou sans véritable crise d'asthme, soit des perturbations fonctionnelles traduisant la bronchoconstriction, avec une chute des débits expiratoires d'au moins 15 % par rapport aux valeurs de base.

L'analyse des résultats rapportés dans la littérature montre que la fréquence de l'asthme d'exercice est diversement appréciée.

## C - Fréquence de l'asthme d'exercice dans la littérature.

### 1) Résultats divergents

La fréquence de l'asthme d'exercice est appréciée par différents auteurs et les chiffres obtenus diffèrent beaucoup.

| AUTEURS | | Nombre de sujets testés | Epreuve | Critères | Résultats positifs |
|---|---|---|---|---|---|
| JONES (84) | 1963 | 47 | Course libre | VEMS - 18 % | 93 % |
| KJELLMAN (91) | 1969 | 12 | Cycle | VEMS diminution substantielle | 25 % |
| SLY (161) | 1970 | 116 | Tapis roulant | DEP - 10 % | 39 % |
| POPPIUS (123) | 1970 | 52 | Cycle | DEP - 25 % | 42 % |
| FITCH (53) | 1971 | 40 | Tapis roulant | VEMS - 25 % | 72 % |
| SILVERMAN (152) | 1972 | 97 | Tapis roulant | DEP - 10 % | 73 % |
| KIVILOOG (89) | 1973 | 57 | Cycle | DEP - 15 % | 58 % |
| GODFREY (59) | 1974 | 97 | Course libre | DEP - 10 % | 95 % |
| LAITINEN (93) | 1974 | 31 | Cycle | DEP - 15 % | 36 % |
| PIERSON (120) | 1975 | 298 | Tapis roulant | VEMS - 15 % | 35 % |
| ANDERSON (9) | 1975 | 52 | Course libre | DEP - 10 % | 87 % |
| OREHEK (114) | 1975 | 75 | Tapis roulant | VEMS - 20 % | 25 % |
| VINIAKER (181) | 1976 | 14 | Cycle | DEP - 30 % | 42 % |
| EGGLESTON (46) | 1976 | 48 | Tapis roulant | DEP - 20 % | 71 % |
| KAWABOR (85) | 1976 | 134 | Course libre | VEMS - 15 % | 63 % |
| RUFIN (140) | 1976 | 30 | Course libre | VEMS - 20 % | 80 % |
| GRILLIAT (65) | 1977 | 76 | Cycle | DEP - 20 % | 48 % |
| GUERIN (68) | 1979 | 50 | Cycle | $\dot{V}$ 50% CV - 15 % | 44 % |

A la lecture du tableau page précédente, nous pouvons d'emblée observer le manque d'uniformité dans l'apporche métohdologique des différentes études, mais cela ne suffit pas pour expliquer ces résultats extrêmement variables et nous allons tenter d'en analyser les causes.

## 2) Facteurs influençant la divergence des résultats

Ils peuvent être classés en deux groupes, des facteurs dépendant des sujets asthmatiques choisis pour être testés et des facteurs dépendant des conditions de l'exercice effectué.

### a) Facteurs dépendant des sujets asthmatiques choisis.

- l'âge : la plupart des auteurs, tels que SLY (161) ou CHARPIN (114), ne retiennent pas de corrélation entre l'âge et la fréquence des résultats positifs.

- le sexe : sauf pour VERGERET (180) qui observe peut-être une prédominance masculine, il ne semble pas y avoir de différence entre les deux sexes.

- l'existence d'un terrain allergique : tous les auteurs s'accordent pour affirmer l'absence de corrélation entre l'asthme d'exercice et le terrain allergique (9, 53, 90, 154, 156).

- la gravité de la maladie asthmatique : pour CHARPIN (114) l'asthme d'exercice survient plus souvent chez l'asthmatique sévère, bien qu'il n'ait pas de valeur pronostique pour de nombreux auteurs (92, 121, 123, 152, 161). De plus, certains (59, 73) insistent sur l'importance de l'état initial de la réactivité bronchique lors des épreuves et OREHEK (113) observe même une corrélation significative entre la valeur initiale du VEMS et la sensibilité à l'effort.

b) Facteurs dépendant des conditions de l'exercice.

- la nature de l'exercice : nous avons noté précédemment que la course libre a une place de choix pour objectiver un bronchospasme d'exercice chez les asthmatiques, en second lieu vient la course sur tapis roulant, en troisième la cycloergométrie, puis la natation et la marche.

- l'intensité et la durée de l'exercice : nous avons aussi observé qu'il faut un exercice suffisamment intense et prolongé pour provoquer un bronchospasme.

- le critère de diagnostic positif : dans une étude portant sur 76 sujets testés sur bicyclette ergométrique, GRILLIAT (65) montre que le pourcentage de résultats positifs est d'autant moins important que le critère du diagnostic de bronchospasme est sévère; ainsi, il obtient 60 % de sujets présentant une baisse du DEP d'au moins 10 % alors que le chiffre s'abaisse à 48 % pour une diminution du DEP d'au moins 20 %.

- la précocité des mesures après l'arrêt de l'exercice : la bronchoconstriction apparaît toujours dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'exercice ; les données de la littérature sont généralement concordantes pour affirmer que la réponse maximale a lieu vers la dixième minute suivant l'arrêt (9, 38, 53, 60, 76, 114, 178). Cependant, certaines études ont montré que la bronchoconstriction peut survenir aussi bien immédiatement que dans les deux à cinq minutes après l'arrêt de l'exercice (75, 89, 101, 109) ou au contraire 15 voire 30 à 45 minutes après (7, 50, 89, 109, 123). Ainsi se basant sur les données statistiques, il est certainement possible que, par des mesures trop précoces ou trop tardives, certains auteurs sont passés à côté de réponses positives d'asthme d'exercice.

- les facteurs extrinsèques :

+ la pollution de l'air, les fumées et les odeurs génantes, la présence d'allergènes sont autant de facteurs d'irritation bronchique, comme le suggère KIVILOOG (89), mais en principe ils n'interviennent pas dans les conditions expérimentales de l'asthme d'exercice en laboratoire.

+ par contre, l'influence de la température et de l'hygrométrie de l'air inhalé dans le déclenchement du bronchospasme induit par l'exercice semble plus importante. Ainsi, STRAUSS (169) montre l'effet bronchoconstricteur du froid et sa potentialisation de l'asthme d'exercice en comparant la réponse de mêmes sujets, testés à température ambiante puis à moins de 0° C. De son côté, BAR-OR (12) démontre l'importance du degré hygrométrique dans l'induction de l'asthme d'exercice, et par une étude comparative prouve que cette forme d'asthme est plus fréquente dans l'air sec que dans l'air humide. Ces données sont consolidées par plusieurs autres études (29, 131, 170, 183) qui confirment le rôle bronchoconstricteur de l'air froid et de l'air sec inhalés pendant l'exercice.

De nombreux facteurs peuvent donc intervenir pour expliquer la différence des résultats expérimentaux de l'asthme d'exercice. Ils ont tous une influence incontestable, mais d'après MAC FADDEN et INGRAM (96) l'absence de prise en considération des conditions de l'air est une lacune dans les études sur l'asthme d'exercice et même la cause principale des résultats divergents.

## II - Physiopathologie de l'asthme d'exercice

De nombreuses hypothèses pathogéniques ont été invoquées dans la littérature pour expliquer l'asthme d'exercice.

Elles peuvent être classées en trois chapitres :

- d'abord les différentes explications proposées comme stimuli à l'origine de l'asthme d'exercice, qui sont des facteurs physico-chimiques, puis les deux modes d'action possibles de ces stimuli,
- le système nerveux autonome, avec le système sympathique et le système parasympathique,
- les médiateurs chimiques.

### A - Facteurs physico-chimiques

#### 1) L'hypocapnie

Déjà HERXHEIMER (75) en 1946 pense que l'hyperventilation entraine un bronchospasme à cause de l'hypocapnie. MAC NEIL en1966 (100), FISCHER en1970 (50), TASHKIN en 1972 (172) abondent en ce sens.

Mais d'autres travaux infirment cette hypothèse, notamment ceux d'ANDERSON en 1972 ( 3). Cet auteur montre que le cyclisme est capable d'induire plus d'hypocapnie que la course à pied alors que ce dernier est plus spasmogène. Puis, SILVERMAN en 1973 (154) observe l'absence de parallélisme entre le niveau de PaCO2 et l'asthme induit par l'hyperventilatio

2) L'hypoxie

La PaO2 ne diminue pas pendant ou immédiatement après l'exercice selon FISCHER (50). Quand elle décroit (3, 132, 148, 160, 178), elle est simplement le reflet de la bronchoconstriction dont elle est la conséquence logique d'après STANESCU (164) et ANDERSON (9). Ce n'est pas non plus un facteur à retenir.

3) L'acidose lactique

Elle a de même été désignée comme le responsable de l'asthme d'exercice par FISCHER en 1970 (50), CHAN-YEUNG en 1971 (28) et ANDERSON en 1972 (3).

En réalité, en contrôlant l'acidose par une perfusion de bicarbonates, SEATON (148) puis STRAUSS (168) n'empêchent pas la survenue du bronchospasme. De plus, STRAUSS (168) montre que la perfusion de lactate ne provoque pas de bronchospasme chez l'asthmatique au repos.

Ainsi, ni l'acidose métabolique, ni l'augmentation d'acide lactique ne semblent être des causes déclenchantes de l'asthme d'exercice.

4) L'hyperventilation

Ce facteur a été la première cause évoquée pour expliquer l'asthme d'exercice, par HERXHEIMER en 1946 (75) ; il fait à nouveau parler de lui, mais non plus par le biais de l'hypocapnie. En effet, les travaux de ZEBALLOS en 1978 montrent que l'hyperventilation en condition isocapnique produit le même degré de bronchospasme que l'exercice (186). KILHAM en 1979 démondre que la course, la bicyclette, l'hyperventilation induisent le même degré de bronchospasme à condition que la ventilation/minute soit la même dans les trois cas (87).

L'intérêt actuel de l'hyperventilation est centré surle refroidissement et l'assèchement des voies aériennes, à la suite de la constatation de l'effet bronchoconstricteur de la température et de l'hygrométrie de l'air, comme nous l'avons vu précédemment (12, 29, 131, 169, 170, 183). Ainsi, l'humidification et le réchauffement de l'air inspiré réduisent l'asthme induit par l'exercice (183) tandis que le refroidissement accroit la réponse (151, 169). D'autre part, un même exercice qui, chez des enfants respirant par la bouche, provoque un bronchospasme n'en provoque plus quand ils respirent par le nez (151). Il semble donc exister des récepteurs situés dans l'oropharynx, et peut-être dans l'étage sus-glottique (96), sensibles à la température et à l'hygrométrie. Lors de l'exercice, et d'autant plus qu'il existe une hyperpnée, le nez est court-circuité et la stimulation des récepteurs potentialise le bronchospasme induit par l'exercice.

Ces études ont conduit MAC FADDEN et Col. (96) à émettre le "concept de la perte de chaleur" selon lequel ce sont les coûteux échanges thermiques des muqueuses respiratoires provoqués par l'hyperventilation d'exercice qui engendrent le bronchospasme. Cette hypothèse semble d'autant plus solide qu'elle clarifie de nombreux points, expliquant notamment la capacité variable des différents sports à induire un asthme d'exercice. La natation serait l'épreuve la moins asthmogène car la température et l'humidité de l'air des piscines tendent à réduire la perte de chaleur des muqueuses respiratoires, la différence entre les autres formes d'exercice serait due aux différents modes et degrés d'hyperventilation.

En somme, le "concept de la perte de chaleur" comme stimulus initial du bronchospasme d'exercice chez l'asthmatique explique les nombreuses divergences des études de la littérature. Mais, le mécanisme par lequel intervient la perte de chaleur reste controversé : elle peut jouer sur le système nerveux autonome ou sur la libération des médiateurs.

## B - Rôle du système neuro-végétatif

### 1) Système sympathique

Son rôle paraît imprécis, mais peut-être primordial.

D'une part, plusieurs études ont montré l'effet protecteur des béta 2-sympathomimétiques (28, 60, 110) ; inversement, l'utilisation des béta-bloquants aggrave le bronchospasme d'exercice, comme le montre MARCELLE (101). Ceci rejoint la théorie béta-adrénergique de l'asthme, proposée par SZENTIVANYI (171) selon laquelle il existerait chez l'asthmatique un béta-blocage spontané.

Une autre théorie de l'asthme d'exercice invoque la stimulation des alpha-récepteurs bronchiques. MARCELLE montre (101) quele blocage des récepteurs bronchiques alpha-adrénergiques par l'inhalation de phentolamine protège efficacement de l'effet bronchoconstricteur lié à l'exercice, chez tous les sujets asthmatiques, qu'ils soient ou non traités au préalable par le propanolol. PATEL (116) note un résultat identique, mais plus récemment BELL (14) obtient des effets variables. GRIFFITHS (63) montre une augmentation des taux plasmatiques de Noradrénaline, bronchoconstrictrice par stimulation des récepteurs alpha, plus importante chez les asthmatiques que chez les témoins. Mais MARCELLE (101) puis CHRYSSANTHOPOULOS (30) notent une élévation de l'excrétion urinaire de Noradrénaline après exercice, identique chez les témoins et les asthmatiques, et GUERIN (66) montre des taux de catécholamines urinaires élevés chez les asthmatiques par rapport aux

Le manque d'uniformité de ces observations ne permet cependant pas d'éliminer la mise en jeu du système sympathique dans l'asthme d'exercice.

2) Système parasympathique

L'hypothèse de son intervention a d'autant plus d'intérêt qu'elle peut expliquer le rôle de l'hyperventilation comme stimulus initial.

Ainsi, WIDDICOMBE (184) montre que chez certains asthmatiques, l'hyperventilation, surtout en air froid, entraine une excitation des "irritant-réceptors", de l'oropharynx et des bronches, génératrice par voie réflexe vagale d'un bronchospasme. La prévention de l'asthme d'exercice après anesthésie à la Xylocaïne de l'oropharynx, par MAC NALLY (99) va en ce sens ; de même, la protection par l'inhalation d'Atropine par THOMSON (174) et par DEAL (39), à condition d'utiliser de fortes doses.

En réalité, bien que certains sujets possèdent une certaine sensibilité vagale responsable du bronchospasme, ce mécanisme n'explique pas tout, et DEAL en 1978 (39) montre que l'Atropine n'empêche pas toujours l'asthme d'exercice en atmosphère froide.

D'après HARTLEY (72), les techniques actuelles de blocage ne peuvent pas améliorer nos connaissances sur le rôle du vague, puisque les anticholinergiques ont trop d'effets secondaires à fortes doses, et que les drogues d'anesthésie locale peuvent fausser les résultats par un effet propre éventuel. Toujours selon HARTLEY (72), c'est vers le rôle des mastocytes et des médiateurs que nous devons tourner actuellement notre attention.

## C - Rôle des médiateurs chimiques

Sans naturellement éliminer le rôle des autres médiateurs de l'hypersensibilité immédiate, nous nous sommes limités volontairement à l'étude de l'histamine.

Avant d'envisager l'hypothèse de sa libération comme mécanisme de l'asthme d'exercice, nous avons jugé intéressant d'effectuer un bref rappel concernant l'histamine.

### 1) Rappel sur l'histamine

#### a) Métabolisme

##### Synthèse de l'histamine

L'histamine ou B-imidazol-éthylamine provient de la décarboxylation oxydative de l'histidine par l'enzyme histidine-décarboxylase qui peut avoir une origine tissulaire ou bactérienne.

##### Histamine des tissus

L'histamine est un constituant normal de tous les tissus. Elle est contenue principalement dans les basophiles et dans les formes tissulaires fixées des basophiles, les mastocytes.

La plus grande partie de l'histamine se trouve dans les granules des mastocytes où elle est liée à une matrice complexe faite de protéine basique et d'héparine (69). Les mastocytes sont essentiellement localisés dans le tissu conjonctif lâche et autour des vaisseaux sanguins ; et un tissu est d'autant plus riche en mastocytes, donc en histamine, qu'il est plus en contact avec l'extérieur : peau, poumon, tractus digestif.

Les polynucléaires basophiles contiennent, dans leurs granulations, une substance héparine-like et de l'histamine. L'histaminémie est proportionnelle au nombre de basophiles et elle est relativement stable chez le sujet normal. Par contre, chez les asthmatiques et les allergiques, elle est plus élevée et plus variable, augmentant au moment des crises (12, 22, 81, 134, 158), mais l'accord n'est pas unanime sur ce point et ce n'est pas une élévation de l'histamine qui permettra de faire un diagnostic d'asthme ou d'allergie.

Catabolisme de l'histamine

De l'histamine marquée injectée par voie veineuse disparaît du plasma en quelques minutes ; elle est retrouvée sous forme de traces d'histamine libre et de métabolites dans la plupart des tissus puis dans les urines et les fécès (25).

Deux enzymes sont essentiellement responsables du catabolisme de l'histamine : la diaminoxydase (D.A.O.) et l'histamine-N-méthyl-transférase (H.N.M.T.), l'une et l'autre présentes dans tous les tissus.

b) Histamine et poumons

Le tissu pulmonaire est très riche en mastocytes, et il semble que leur distribution augmente de la trachée jusqu'à la périphérie de l'arbre bronchique.

Il existe deux types essentiels de récepteurs pulmonaires à l'histamine : les récepteurs H1 et H2 (104, 106). L'action de l'histamine sur la tonicité bronchique est remarquable en raison de son effet direct sur le muscle lisse, induisant une bronchoconstriction par les récepteurs H1 et une bronchodilatation par les récepteurs H2, et de son effet stimulant sur le nerf vague, induisant indirectement une bronchoconstriction.

Un cas particulier de bronchoconstriction est justement représenté par l'asthme d'exercice. Pour MAC FADDEN et SOTER (97), il faut différencier la bronchoconstriction proximale, inhibée par l'atropine, et la bronchoconstriction distale qui, non bloquée par l'atropine, serait inhibée par le cromoglycate disodique et où un certain degré de libération d'histamine aurait pu être mis en évidence.

c) Régulation de la libération

L'exocytose des substances médiatrices,dont l'histamine, stockées ou synthétisées dans les mastocytes et les basophiles, notamment ceux de la muqueuse bronchique, peut-être provoquée par deux types de facteurs (106) :

- des facteurs immunologiques, tels que la fixation antigénique sur les IgE de surface (réaction d'hypersensibilité immédiate) ou l'intervention des fractions activées du complément,

- des facteurs divers reflétant la flagilité des mastocytes : agressions physiques, traumatiques et thermiques, substances chimiques (ex. tabac).

Les études sur les mastocytes ont montré que, contrairement à la notion de libération des médiateurs par "éclatement" de la cellule cible, il s'agit de modifications de la perméabilité cellulaire qui permet la dégranulation des grains de sécrétion intracytoplasmique.

Cette dégranulation dépend aussi du couple A.M.P. cyclique-G.M.P. cyclique. Toute élévation du taux d'A.M.P. c. (P. G. E., $\beta$ stimulants) l'inhibe, toute baisse de ce taux ($\alpha$ stimulants, stimulants de la phosphodiestérase) ou toute élévation du taux de G.M.P. c. (P.G.F2$\alpha$, cholinergiques) l'augmente (11).

## 2) Hypothèse de la libération d'histamine comme mécanisme de l'asthme d'exercice

De nombreux auteurs ont publié des résultats à propos des variations de l'histaminémie au cours de la maladie asthmatique et ils en déduisent qu'il existe une corrélation entre la gravité de l'asthme et l'élévation de l'histamine (1, 13, 22, 81, 86, 102, 126, 127, 134, 141, 158). Cet argument est en faveur du rôle joué par l'histamine dans la médiation de l'asthme bronchique.

L'asthme d'exercice étant une forme aiguë d'asthme, certains ont par analogie émis l'hypothèse de la libération de médiateurs broncho-constricteurs, et plus particulièrement d'histamine, comme mécanisme de l'asthme d'exercice (34, 72, 146).

Cette hypothèse est suggérée par plusieurs arguments :

- d'abord, l'existence d'un temps de latence entre la fin de l'exercice et le début du bronchospasme,

- la période réfractaire pendant laquelle une deuxième épreuve d'effort n'entraine pas de bronchospasme, la reprise de la sensibilité bronchique à l'exercice pouvant nécessiter 1 heure et demi à 2 heures selon EDMUNDS (44) ce qui est en faveur de la nécessité d'un réapprovisionnement en substances médiatrices (44, 100),

- l'atténuation progressive du bronchospasme lors de la répétition de l'exercice chez un asthmatique dans la même journée, supposant l'épuisement des substances broncho-constrictrices (28),

- l'action préventive du cromoglycate disodique chez de nombreux sujets (38, 153, 154), drogue susceptible d'empêcher la dégranulation des mastocytes.

Inspirés par ces constatations, plusieurs travaux ont essayé de mettre en évidence des modifications de l'histaminémie au cours de l'asthme d'exercice, et nous y reviendrons.

En définitive, le problème de la physiopathologie de l'asthme d'exercice n'est pas résolu, mais ces travaux ont le mérite de montrer l'hétérogénéité des mécanismes mis en jeu, et les différentes théories, qu'elles soutiennent le rôle du système nerveux autonome ou celui des médiateurs, ne retiendront probablement pas un seul de ces mécanismes à l'exclusion de l'autre.

# III - Traitement de l'asthme d'exercice

La thérapeutique de l'asthme d'exercice comprend deux volets que nous allons étudier successivement, le traitement médicamenteux d'une part et le réentrainement à l'exercice d'autre part.

## A - Les médicaments de l'asthme d'exercice

La crise d'asthme induite par l'exercice est en tous points comparable sur le plan clinique à la crise spontanée de l'asthme typique. C'est pour cette raison que l'efficacité des différentes drogues proposées pour le traitement de l'asthme a été testée dans l'asthme d'exercice.

L'activité des différentes drogues doit être considérée avec réserve, si l'on se souvient que GODFREY (56) note 40 % d'amélioration par un placebo.

Tous ces médicaments sont essentiellement utilisés à titre préventif.

### 1) Les corticoïdes

Ils n'ont pratiquement aucun effet préventif dans l'asthme d'exercice (92, 100, 117) et même si GODFREY (60) note 1/3 d'amélioration, ils sont largement dépassés par beaucoup d'autres drogues.

## 2) Les antihistaminiques

Aucune protection valable contre l'asthme d'exercice n'a été trouvée en ce qui concerne les substances antihistaminiques par MAC NEIL (100), SLY (163), BIANCO (15), et POPPIUS (125). Mais plus récemment, ZIELINSKI (187) note une efficacité totale chez 12 patients sur 14, avec le Thiazinamium ; reste à discuter dans ce cas la part de l'activité antihistaminique du produit qui possède en outre une propriété anticholinergique.

## 3) Les anticholinergiques

De nombreux travaux (36, 60, 83, 89, 100, 160, 165, 167) démontrent leur activité dans une proportion assez importante de cas d'asthme d'exercice que HARTLEY (72) établit entre 50 et 70 %. La protection est meilleure chez ceux dont la réponse à l'exercice prédomine sur les grosses voies aériennes (72).

L'action bénéfique de l'atropine nécessite des doses d'au moins 4 à 6 mg en inhalation, souvent mal tolérées sur les plans cardiaque et sécrétoire (43). Le S.C.H. 1 000, atropinique de synthèse, est théoriquement mieux toléré, mais des différentes expérimentations (43, 10, 124, 166, 181) il semble qu'une protection efficace nécessite des doses élevées responsables d'effets secondaires (43).

Il reste que l'intérêt de ces produits réside dans leur efficacité dans certains cas d'asthme d'exercice où d'autres drogues, comme le cromoglycate et les béta-mimétiques sont sans action (166).

4) Les alpha-bloquants

Peu d'expériences ont été réalisées sur les alpha-bloquants et l'asthme d'exercice, et ilssont rarement employés en pratique courante.

Selon certains auteurs, ces substances protègent de la bronchoconstriction induite par l'exercice, telle la Phentolamine (101, 163) ou l'Indoramine (15). Seulement, elles n'ont pas une action alpha-bloquante exclusive et elles possèdent aussi un effet antihistaminique et antagoniste de la sérotonine ; d'autre part, leur comparaison avec des placébos ne donne pas de résultats très probants (9).

5) Les béta-stimulants

Tous les auteurs reconnaissent que les sympathomimétiques, administrés préventivement sont capables d'empêcher la survenue de l'asthme d'exercice (2, 5, 33, 50, 83, 109, 154). Ils sont d'une remarquable efficacité, permettant d'obtenir une protection dans pratiquement 100 % des cas selon GODREY (60), et ce sont les plus puissants.

Contrairement à l'adrénaline ou à l'isoprénaline, les drogues plus récentes telles que le salbutamol et la terbutaline semblent être les médicaments de choix, car ce sont des béta 2-mimétiques sélectifs, antibronchoconstricteurs, sans effets ou avec peu d'effets secondaires sur le système cardio-vasculaire (60).

Préventivement, l'inhalation d'un aérosol 5 à 10 minutes avant l'exercice est le mode d'administration le plus utilisé (60) car il permet la délivrance directe d'une dose élevée au niveau de l'organe cible au prix d'effets secondaires modestes (113). Mais le risque d'abus n'est pas négligeable chez l'adolescent et on peut lui préférer le salbutamol ou la terbutaline sous forme orale, 1/2 à 1 comprimé une à deux heures avant l'exercice.

Non seulement ces drogues empêchent la survenue de l'asthme d'exercice, mais elles peuvent encore rapidement bloquer une crise d'asthme déjà déclenchée par l'exercice, si on fait inhaler quelques bouffées d'un aérosol au sujet (3).

6) Le cromoglycate disodique

Il est dénué de propriété bronchodilatatrice et son mode d'action est incomplètement élucidé, sauf en ce qui concerne son effet stabilisant sur la membrane mastocytaire, en empêchant la libération des médiateurs (133). Depuis le travail de DAVIES (36), son action dans la prévention de l'asthme d'exercice a été largement étudiée (27, 65, 67, 111, 116, 153, 156, 181,).

Le cromoglycate offre une protection assez efficace en général, dans 60 % des cas d'asthme d'exercice pour GOURGY (60), MORTON (111) et MARC-KERN (27). Il semble que la protection soit aussi bonne, qu'il s'agisse de sujets à tests allergologiques positifs ou négatifs (156).

L'inhalation d'une seule capsule est très souvent suffisante (67, et l'effet semble le même si elle est prise une heure ou immédiatement avant l'exercice (153). La durée d'efficacité varie entre 2 et 6 heures selon GOURGY (60).

Par contre, prescrit à l'arrêt de l'effort, ce médicament est sans effet.

## 7) La théophylline

Peu utilisés jusqu'à ces dernières années dans cette forme particulière d'asthme, la théophylline et ses dérivés sont actuellement l'objet d'un regain d'intérêt dans la maladie asthmatique, pour leur administration orale, qui s'étend au traitement de l'asthme d'exercice.

### a) Traitement de la maladie asthmatique par la théophylline

L'effet bénéfique de la théophylline dans l'asthme est connu depuis 1920. La conception classique veut qu'elle soit mal absorbée par voie orale, ce qui a conduit à lui préférer la voie rectale ou intraveineuse. Cette notion se trouve progressivement modifiée à partir des années 1970, par de nombreux travaux étrangers (119, 142) qui précisent les connaissances sur la pharmacologie du médicament : la théophylline est bien absorbée per os.

Différentes études pharmacocinétiques (80) ont permis d'établir une corrélation entre les taux sanguins de théophylline et l'effet suppresseur du bronchospasme, et il est généralement admis que la levée de la bronchoconstriction commence à être nette pour des taux de 7 µg/ml, la bronchorelaxation optimum étant obtenue entre 12 et 15 µg/ml. De même, la relation entre le taux sérique et les manifestations toxiques est évidente (80), et les premiers signes d'intolérance peuvent apparaître à partir de 15 µg/ml, leur risque de survenue augmentant ensuite avec la théophyllinémie qui ne doit pas dépasser 20 µg/ml.

La posologie préconisée actuellement pour établir un taux sérique entre 7 et 20 µg/ml (74) est de 8 à 10 mg/kg/jour chez l'enfant et de 300 à 600 mg/jour chez l'adulte. Etant donnée la faible marge thérapeutique entre l'effet désiré et les premières manifestations d'intolérance, il semble important de recourir au contrôle du taux sérique pour l'ajustement de la posologie (74, 138).

b) Efficacité dans l'asthme d'exercice

L'inefficacité de la théophylline observée par JACQUELIN (78) en 1962 pour la prévention du bronchospasme d'exercice est certainement à mettre sur le compte de doses insuffisantes, à une époque où le dosage de la théophyllinémie n'était pas de pratique courante.

En 1975, ANDERSON (9) trouve que l'effet préventif du médicament est comparable à celui des béta-stimulants. Dès lors, de nombreuses études, auxquelles nous reviendrons, ont confirmé l'efficacité de la théophylline dans l'asthme d'exercice. Nous avons nous-mêmes testé cette base xanthique au cours de notre travail personnel.

De nombreux médicaments ont donc été utilisés dans le traitement du bronchospasme induit par l'exercice, mais en pratique les plus employés sont, par ordre d'efficacité : les béta-stimulants, le cromoglycate disodique, la théophylline puis les anticholinergiques. Quant aux corticoïdes, aux antihistaminiques et aux alpha-bloquants, leur efficacité semble nettement plus faible.

A côté de ce traitement médicamenteux, le réentrainement à l'exercice tient un rôle non négligeable dans la thérapeutique de l'asthme induit par l'exercice. Outre son intérêt psychologique, la rééducation respiratoire par l'exercice est connue depuis longtemps pour son influence favorable sur l'évolution de la maladie asthmatique en général (108, 179), et elle prend toute son importance dans cette forme d'asthme.

## B - Réentrainement des asthmatiques à l'exercice

Un certain nombre d'auteurs, comme JAMES (79) et GRILLIAT (181) ont remarqué une diminution du bronchospasme lorsque l'épreuve d'effort était répétée et ont proposé des programmes de réadaptation des asthmatiques à l'exercice.

Ainsi, FITCH (52), en Australie, conseille à ses malades la pratique régulière de la natation, sport d'élection de l'asthmatique, à condition d'être pratiquée dans une eau à température convenable. GHORY (57), aux Etats-Unis, recommande aux enfants asthmatiques des exercices de 5 minutes suivis d'un repos de même durée. En France, GRILLIAT (64, 65, 181) propose une technique bien codifiée : après avoir déterminé par une épreuve d'effort la puissance minimale qui provoque le bronchospasme à l'arrêt de l'exercice, il fait effectuer de façon répétée des épreuves sur bicyclette ergométrique à un niveau juste inférieur à celui qui déclenche la bronchoconstriction ; il obtient ainsi une élévation du seuil d'apparition de l'asthme d'exercice. Toujours en France, CAUCHOIS (26) rapporte des résultats intéressants avec une technique voisine, en centre d'altitude.

Parallèlement à cette réadaptation est conseillée (64, 65) la pratique d'un sport, le moins "asthmogène" possible, et outre la natation, d'autres activités sont également bien supportées comme la marche, le cyclisme, le foot-ball, le ski alpin, les sports de combat, le tennis.

Le réentrainement physique peut-être facilité par la mise en route d'une rééducation respiratoire (146) centrée sur le désencombrement des voies aériennes et la remobilisation du diaphragme. Cette rééducation, bénéfique chez tous les asthmatiques, est tout particulièrement indiquée chez les enfants atteint d'asthme sévère. Pour eux, elle est le préalable indispensable à tout réentrainement à l'exercice.

Ainsi, un entrainement progressif bien codifié semble susceptible de modifier de façon bénéfique l'aptitude des asthmatiques au bronchospasme. De plus, il permet, comme tout entrainement, une diminution de la fréquence cardiaque pour une même puissance de travail et donc une meilleure utilisation des possibilités cardio-pulmonaires.

Le traitement de l'asthme d'effort, par un réentrainement aidé de certains médicaments, permet à l'asthmatique de participer à des épreuves sportives. Le bénéfice obtenu sur le plan physique comme sur le plan moral contribue à libérer l'asthmatique de son sentiment d'infériorité et à son épanouissement.

## IV - Conclusion sur l'asthme d'exercice

Dans l'asthme d'exercice, l'exercice est le facteur révélateur de la bronchoconstriction, mais on considère actuellement qu'il s'intègre parfaitement dans le cadre général de la maladie asthmatique dans laquelle un terrain particulier, l'hyper-réactivité bronchique, réagit à différents déterminants, qu'ils soient allergologiques, infectieux, psychosomatiques, irritatifs, atmosphériques...

Ainsi, l'asthme d'exercice constitue une forme privilégiée pour l'étude de la maladie asthmatique, et un certain nombre de perspectives peuvent être envisagées en ce qui concerne l'intérêt de cette forme clinique d'asthme.

### 1) Asthme d'exercice : test diagnostic pour l'asthme

Il s'agit d'un véritable test non allergologique de provocation. Hautement spécifique de l'asthme, il peut contribuer de façon décisive à son diagnostic. SCHEINMANN (146), qui compare les fréquences du bronchospasme induit par l'acétylcholine et par la course libre, obtient 92 % de tests à l'acétylcholine positifs contre 80 % de bronchospasmes induits par l'exercice ; et surtout, il observe que l'association des deux épreuves assure le diagnostic d'asthme dans 98 % des cas.

2) Asthme d'exercice : terrain de recherche physiopathologique de l'asthme.

Puisque l'asthme d'exercice ressemble aux autres formes aiguës d'asthme, il semble être un modèle idéal sur lequel on peut pousser les recherches sur la pathogénie de la maladie asthmatique en général. Il permet de rassembler un grandnnombre d'informations, cliniques et paracliniques.

3) Asthme d'exercice : terrain d'essais thérapeutiques de l'asthme.

L'asthme d'exercice représentant une forme expérimentale de l'asthme, il est ainsi possible de provoquer à volonté le bronchospasme, et l'on peut de cette façon apprécier l'action curative ou préventive de certaines démarches thérapeutiques.

# TRAVAIL PERSONNEL

# AU LABORATOIRE

# I - INTRODUCTION - BUT DE CE TRAVAIL

Devant les divergences constatées dans la littérature sur l'asthme d'exercice, notamment sur les diverses explications physiopathologiques et sur l'action des différentes drogues, nous avons réalisé une étude expérimentale en laboratoire dans le triple but :

1) de mettre en évidence des modifications de l'histaminémie et de déterminer le rôle de ce médiateur chimique dans le déclenchement du bronchospasme induit par l'exercice.

2) de contrôler l'efficacité de la théophylline pour prévenir l'asthme d'exercice.

3) de rechercher si le mécanisme d'action de la théophylline dans cette forme d'asthme fait intervenir des variations de l'histaminémie.

Nous avons travaillé avec le concours bénévole et volontaire de 17 sujets asthmatiques et de 7 sujets témoins que nous avons soumis à deux épreuves de pédalage sur bicyclette ergométrique dans le service du Docteur HABLEM à l'Hôpital Régional des Armées "H. Vincent" de DIJON.

# II - MATERIEL ET METHODE

## A - Sujets

### 1) Sujets asthmatiques

L'étude a porté sur 17 asthmatiques de sexe masculin, non sélectionnés, hospitalisés lors des épreuves, indemnes d'antécédents cardio-vasculaires, susceptibles de pouvoir réaliser un exercice conséquent.

Dans tous les cas, le diagnostic d'asthme s'est basé sur les critères suivants :

- crises dyspnéiques paroxystiques avec sibilances expiratoires,
- diminution du VEMS supérieure ou égale à 15 % par un test de provocation à une quantité d'acétylcholine inférieure ou égale à 3 000 µg, réversible après inhalation d'un bronchodilatateur,
- positivité des tests cutanés à un ou plusieurs allergènes, authentifiant une étiologie allergique à tous nos malades.

La détermination du type d'asthme a été établie selon une classification dérivée de celle de CHARPIN (114) :

- type Ia : moins d'une crise par mois,
- type Ib : environ une crise par mois,
- type Ic : environ une crise par semaine,
- type Id : environ une crise par jour,
- type II : dyspnée continue,
- type III: asthme "intriqué".

Les traitements éventuels en cours ont été arrêtés depuis au moins 48 heures. Pendant cette période, aucun malade n'a présenté de crise d'asthme. Et chez tous, la spirométrie (par le classique VEMS) réalisée avant chaque épreuve n'a pas décelé de syndrome obstructif préalable.

Les données concernant nos asthmatiques sont rassemblées dans le tableau I :

- âge : de 18 à 21 ans,
- données morphologiques : poids et taille,
- type d'asthme, selon la classification précédemment énoncée : Ia, Ib ou Ic,
- notion au simple interrogatoire d'asthme d'exercice : retrouvée (O) ou non (N).

2) Sujets témoins

7 sujets ont été testés. Ils étaient tous indemnes d'antécédents cardio-pulmonaires et allergiques, en bonne santé lors des épreuves.

Leurs caractéristiques sont rassemblées dans le tableau II :

- sexe : 1 femme et 6 hommes,
- âgé : de 20 à 26 ans,
- données morphologiques : poids et taille.

B - Exercice

L'exercice a été réalisé sur une bicyclette ergométrique à frein électromagnétique (GAUTHIER), avec selle et guidon réglables à la morphologie du sujet.

Tableau I : sujets asthmatiques

| NOM Prénom | N° | Sexe | Age | Poids | Taille | Type | A.E. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MAR.. Hervé | 1 | M | 19 | 68 | 170 | Ia | N |
| HAG.. Patrick | 2 | M | 20 | 65 | 180 | Ib | O |
| TAG.. Jean-Pierre | 3 | M | 18 | 63 | 169 | Ib | O |
| HEN.. Claude | 4 | M | 20 | 75 | 162 | Ia | N |
| WYM.. Denis | 5 | M | 19 | 60 | 164 | Ic | O |
| MAT.. Philippe | 6 | M | 19 | 54 | 161 | Ia | O |
| LAM.. Pascal | 7 | M | 20 | 62 | 176 | Ic | O |
| CHI.. Gilles | 8 | M | 20 | 65 | 175 | Ia | O |
| LEM.. Thierry | 9 | M | 21 | 62 | 184 | Ia | O |
| GRU.. Michel | 10 | M | 19 | 54 | 168 | Ib | O |
| LER.. Thierry | 11 | M | 19 | 55 | 174 | Ib | O |
| TRI.. Joel | 12 | M | 19 | 58 | 157 | Ib | O |
| GAU.. François | 13 | M | 21 | 83 | 178 | Ia | N |
| BRU.. Norbert | 14 | M | 20 | 60 | 174 | Ia | O |
| FEL.. Franck | 15 | M | 19 | 64 | 183 | Ia | N |
| BON.. Serge | 16 | M | 18 | 76 | 179 | Ia | O |
| HER.. Pascal | 17 | M | 19 | 66 | 182 | Ia | N |

Tableau II : sujets témoins

| NOM Prénom | N° | Sexe | Age | Poids | Taille |
|---|---|---|---|---|---|
| SHU.. Alain | 18 | M | 21 | 60 | 172 |
| GEY.. Pascal | 19 | M | 19 | 85 | 187 |
| NAV.. Véronique | 20 | F | 20 | 58 | 160 |
| DAV.. Roger | 21 | M | 26 | 57 | 170 |
| PRE.. Philippe | 22 | M | 23 | 68 | 175 |
| TAC.. Joseph | 23 | M | 20 | 73 | 178 |
| FEU.. Jean-Paul | 24 | M | 26 | 80 | 183 |

Chaque épreuve a consisté à faire pédaler le sujet en commençant par une charge de 30 watts pendant une minute, à titre d'échauffement ; puis, la charge a été augmentée et maintenue de façon rectangulaire à une puissance constante de 120 watts.

La fréquence cardiaque a été notée au repos, puis toutes les minutes, suivie sur un électrocardiogramme enregistré avec un appareil trois pistes (HELLIGE, Maltiscriptor EK 33). Une mesure de la pression artérielle a été effectuée avant l'épreuve, à la cinquième minute de l'épreuve ainsi que lors de la récupération.

L'épreuve a été poursuivie de façon que la fréquence cardiaque (FC) ne dépasse pas 90 % de la fréquence maximale calculée selon la formule :

FC maximale = 220 - âge du sujet.

Cette épreuve a été répétée deux fois, à quelques jours d'intervalle, avec la même puissance et la même durée pour chaque sujet. La première a été réalisée sans administration préalable de drogue, la deuxième a été précédée d'une prescription de théophylline.

Les exercices se sont déroulés dans le même local mais la température et le degré hygrométrique de l'air ambiant n'ont pas été notés.

## C - Mode d'appréciation du bronchospasme

Chez les sujets asthmatiques, le degré d'obstruction bronchique provoqué par l'exercice a été apprécié par la mesure du Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) à l'aide d'un spiromètre (appareil MIJNHARDT, Volumograph IV). Le sujet après une inspiration forcée expire aussi rapidement que possible ; la courbe expiratoire est enregistrée en fonction du temps puis seul est mesuré le volume au cours de la première seconde de l'expiration. Les mesures, rapides, ont pu être aisément répétées, mais elles ont nécessité une bonne coopération du sujet et donc un certain apprentissage.

La détermination du VEMS a été réalisée aux temps suivants :

- T 0 : avant le début de l'épreuve,
- T 1 : 1 minute immédiatement après l'arrêt de l'épreuve,
- T 5 : 5 minutes après l'arrêt de l'épreuve,
- T 10 : 10 minutes après l'arrêt de l'épreuve,
- T 15 : 15 minutes après l'arrêt de l'épreuve,
- T 20 : 20 minutes après l'arrêt de l'épreuve, mesure prise seulement dans le cas de l'absence de réascension du VEMS à T 15, après une chute initiale, qui signe la levée du bronchospasme.

En même temps a été effectuée une surveillance de l'auscultation pulmonaire, pendant et après l'épreuve, guettant l'apparition de sibilances.

Nous avons donc pris deux critères de diagnostic positif de bronchospasme d'exercice :

- un critère spirométrique d'une part : nous avons considéré qu'il apparaissait une bronchoconstriction si le VEMS chutait d'au moins 15 % par rapport à la valeur initiale de repos, l'intensité I du bronchospasme étant donnée par la formule suivante :

$$I\ (\%) = \frac{\text{VEMS au repos - VEMS minima après exercice}}{\text{VEMS au repos}} \times 100$$

- un critère clinique d'autre part : l'apparition de sibilances à l'auscultation, critère qui nous a paru insuffisant à lui seul pour porter le diagnostic d'asthme d'exercice, mais qui nous a aidé dans le cas où l'intensité I du bronchospasme était limite.

Chez les sujets témoins, aucune surveillance des paramètres respiratoires n'a été effectuée.

## D - Prélèvement et dosage de l'histaminémie

### 1) Prélèvement

Les sujets n'étant pas à jeûn, 10 ml de sang périphérique ont été prélevés dans un tube hépariné par ponction veineuse franche au pli du coude, à deux moments différents pour chaque exercice :

- à T 0 : au repos, avant le début de l'épreuve,
- à T 10 : 10 minutes après l'arrêt de chaque épreuve.

Les prélèvements ont été congelés jusqu'au dosage.

### 2) Dosage de l'histaminémie

L'histaminémie du sang total a été mesurée par une méthode fluorimétrique automatisée (137, 144), avec un auto-analyseur (TECHNICON), par l'équipe du Professeur Ag. RUFF, au Département de Physiologie de la Faculté de Médecine NECKER-ENFANTS-MALADES à Paris.

Cette méthode dérive de celle mise au point par SHORE, BURKHALTER et COHN en 1959 (150), les premiers à démontrer que la combinaison de l'aldéhyde orthophtalique avec l'histamine détermine un composé fluorescent stable. C'est pour augmenter la reproductibilité et faciliter le dosage que RUFF et Col. ont automatisé cette technique en 1967 (136) et c'est pour accroître les capacités de dosage et raccourcir les différents temps de la réaction qu'ils l'ont modifiée en 1976 (143).

#### Description de la technique

L'échantillon de sang total mélangé à un liquide hémolysant est dialysé pendant 1mn 30 à 37° C contre du chlorure de sodium à 10 % à travers une membrane de cuprophan.

Le liquide de contre-dialyse est alcalinisé avec de la soude 8 N et mélangé au n-butanol. Après deux séparations, la phase alcoolique obtenue est mise en présence de l'aldéhyde orthophtalique. Après 4 mn de contact, le fluorophore est formé et le mélange passe dans la cuve du fluoromètre. L'intensité de la fluorescence s'inscrit sur un enregistreur 14 mn après le prélèvement de l'échantillon.

De cette façon, des prélèvements de 3 mn suivis de rinçages de même durée permettent d'effectuer 10 dosages par heure avec l'obtention d'un plateau sur la courbe et retour à la ligne de base pour chaque échantillon.

Caractéristiques de la technique fluorimétrique automatisée

Cette méthode présente un certain nombre d'avantages parmi lesquels nous pouvons citer :

- la possibilité d'effectuer des dosages dans un large éventail de concentrations grâce à la linéarité de la déflexion et à la sensibilité,
- la rapidité du dosage qui permet de connaître le valeur d'un échantillon peu de temps après le prélèvement,
- la reproductibilité et le rendement sont très bons, ce qui rend les dosages fidèles quel que soit le substrat biologique initial,
- une spécificité au moins équivalente à celle de la méthode initiale de SHORE,
- la réalisation de dosages, in vivo, en continu, constitue l'originalité de cette méthode.

Les normes obtenues avec cette technique, dans le Département de Physiologie, sont de 90 $\pm$ 30 µg/l, exprimés en dichlorhydrate d'histamine (communication personnelle : Pr. RUFF).

## E - Administration de théophylline. Prélèvement et dosage de la théophyllinémie

### 1) Administration de théophylline

Les 24 sujets, asthmatiques et témoins, ont reçu un traitement par la théophylline, sous forme de comprimés de THIO-THEO (laboratoires BADRIAL) dosés à 100 mg, avant d'effectuer le deuxième exercice.

Afin d'obtenir un taux sanguin assez stable, nous leur avons administré 600 mg de théophylline la veille de l'épreuve, en 3 prises de 2 comprimés, puis 400 mg le jour de l'exercice, en 2 prises de 2 comprimés, la dernière ayant été absorbée 2 h 30 à 3 h 30 avant l'épreuve de pédalage, soit une dose totale de 1 000 mg.

### 2) Prélèvement

Pour le dosage de la théophyllinémie, un prélèvement de sang veineux périphérique a été accompli sur un tube sec par ponction au pli du coude, immédiatement avant le début du deuxième exercice.

### 3) Dosage de la théophyllinémie

La théophyllinémie sérique des échantillons a été mesurée au laboratoire de Pharmacologie Médicale (Professeur ESCOUSSE)du C.H.U. de Dijon, selon une méthode originale par chromatographie en phase liquide à haute résolution. La méthode, mise au point dans ce laboratoire, permet le microdosage simultané de la théophylline, de la caféine et de la théobromine.

Description de la technique (communication personnelle du Laboratoire de Pharmacologie Médicale de Dijon)

200 µl de l'échantillon à analyser reçoivent une surcharge de 8 mg d'isobutyl-methyl-xanthine (IBMX), composé utilisé comme standart interne et dont l'avantage est d'avoir un temps de rétention différent des bases xanthiques, et la forte obsorption en U.V. d'obtenir un pic chromatographique bien défini.

Parallèlement est préparée une gamme à partir d'un sérum humain à jeûn de caféine.

L'extraction des dérivés xanthiques et du standart interne (240 µl) est réalisée deux fois par 1 ml d'un mélange dichlorométhane-éther (4-7 v/v) en milieu tamponné par de l'acétate 0,5 M (pH = 5 , 200 µl).

Après évaporation sous azote, le résidu est repris par 50 µl de mélange éthanol-eau (40-60 v/v) et 10 µl sont injectés dans le chromatographe.

L'appareil utilisé est un chromatographe liquide haute résolution WATERS 6 000 A, équipé d'un injecteur U 6 K, utilisant une colonne BONDAPAK C18 de 25 cm, et débitant dans un détecteur UV à filtre (254 mm) PERKIN-ELMER.

La courbe obtenue présente quatre pics chromatographiques, l'un correspondant à la théobromine, les autres à la théophylline, à la caféine, et le dernier au standart interne.

1) Chez les asthmatiques

1er jour :

- avant l'exercice (T 0) : VEMS
  histaminémie
- exercice de pédalage sur bicyclette ergométrique
- après l'exercice : VEMS à T1, T5, T10, T15 voire T20
  histaminémie à T10

2è jour :

- prescription de théophylline per os : 200 mg à 8, 12 et 18 h.

3è jour :

- prise de théophylline per os : 200 mg à 8 h et 12 h
- immédiatement avant l'exercice (T'0) :
  + VEMS pour ceux qui avaient présenté un bronchospasme lors de la première épreuve
  + histaminémie
  + théophyllinémie
- deuxième épreuve sur bicyclette ergométrique, réalisée entre 14 h 30 et 15 h 30
- après l'exercice :
  + VEMS à T'1, T'5, T'10, T'15 pour ceux qui avaient présenté un bronchospasme à la première épreuve
  + histaminémie à T'10

2) Chez les témoins

1er jour :

- avant l'exercice (T0) : histaminémie
- premier exercice de pédalage sur cycloergomètre
- après l'exercice : histaminémie à T10

2è jour :

- prescription de théophylline per os : 200 mg à 8, 12 et 18 h

3è jour :

- prise de théophylline per os : 200 mg à 8 h et 12 h
- immédiatement avant l'exercice (T'0) : histaminémie
  théophyllinémie
- deuxième exercice, réalisé entre 14 h 30 et 15 h 30
- après l'exercice : histaminémie à T'10.

G - Etude statistique

Au cours de l'étude statistique, nous avons mesuré les moyennes et les écarts-types les plus interessants, par les méthodes habituelles. Nous avons également déterminé la signification de certains résultats en utilisant le test T de Student sur la moyenne des accroissements.

Le tableau III résume notre protocole, et indique les paramètres mesurés et les modifications recherchées.

Tableau III : Paramètres mesurés et modifications recherchées chez les asthmatiques.
N. B. Le même protocole a été réalisé chez les témoins, mais chez eux, le VEMS n'a pas été mesuré.

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">J 1</td><td>J 2</td><td colspan="2">J 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Pas de médications depuis 48 H</td><td>Prescription de Théophylline<br>- 200 mg matin<br>- 200 mg midi<br>- 200 mg soir</td><td colspan="2">Prescription de Théophylline<br>- 200 mg matin<br>- 200 mg midi</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Paramètres mesurés</td><td colspan="2">1er Exercice</td><td rowspan="3"></td><td colspan="2">2ème Exercice</td></tr>
<tr><td>Avant l'exercice</td><td>Après l'exercice</td><td>Avant l'exercice</td><td>Après l'exercice</td></tr>
<tr><td>- VEMS chez les asthmatiques<br>- histaminémie</td><td>- VEMS chez les asthmatiques<br>- histaminémie</td><td>- VEMS chez les asthmatiques ayant présenté un bronchospasme<br>- théophyllinémie<br>- histaminémie</td><td>- VEMS chez les asthmatiques ayant présenté un bronchospasme<br>- histaminémie</td></tr>
<tr><td>Modifications recherchées</td><td colspan="2">- détection d'un bronchospasme d'exercice<br>- variation de l'histaminémie par l'exercice</td><td colspan="2">- amélioration du bronchospasme d'exercice<br>- théophyllinémie<br>- variation de l'histaminémie par l'exercice, sous théophylline</td></tr>
</table>

# III - Résultats

## A - Epreuve d'exercice

### 1) Chez les sujets asthmatiques

Les données concernant l'exercice réalisé sans prémédication sont rassemblées dans le tableau IV, comprenant pour chaque sujet :

- la durée de l'épreuve ; de 6 à 15 mn,
- la fréquence cardiaque obtenue en fin d'exercice (FC max.) correspondant à une fréquence cardiaque sous-maximale, de 170 à 185/mn,
- le résultat de l'auscultation pulmonaire après l'exercice, à la recherche de sibilances :

  \- : auscultation normale

  \+ : quelques sibilances

  ++ : sibilances nettes et diffuses

- la valeur du VEMS de repos,
- celle du VEMS minimal après l'exercice,
- le moment T correspondant au VEMS minimal,
- l'intensité du bronchospasme I, calculée d'après la formule énoncée précédemment.

Cette première épreuve a été bien tolérée par tous, tout comme l'a été la seconde, aucun sujet n'ayant présenté de sensation subjective d'inconfort ni d'intolérance cardio-vasculaire au niveau de la pression artérielle et de l'E.C.G.

Parmi les 17 asthmatiques, 3 sujets ont présenté une diminution du VEMS supérieure ou égale à 15 %, les numéros 2, 11 et 12.

Malgré une intensité de bronchospasme légèrement plus faible chez les sujets 5, 8 et 13, nous les avons retenus en qualité d'asthme d'exercice pour les raisons suivantes :

- le VEMS mesuré après l'exercice a subi chez tous les trois une diminution suivie d'une réascension, chute assez significative (même si l'on sait que cet examen est effort-dépendant),

- parallèlement, des sibilances diffuses ont été constatées, non entendues avant l'épreuve, et se sont atténuées quelques minutes plus tard,

- ces deux phénomènes ont été complètement inhibés par la théophylline lors de la deuxième épreuve (cf. tableau IX).

Au total, nous jugeons avoir obtenu 6 réactions bronchiques à l'exercice, entre 5 et 20 minutes suivant la première épreuve, sur 17 sujets testés, soit une proportion de 35 % de nos asthmatiques.

Chez les autres, les éventuelles variations du VEMS ont été trop faibles pour permettre d'affirmer un bronchospasme. De même, 3 sujets ont présenté des sibilances après l'exercice mais sans modification notable du VEMS.

2) Chez les sujets témoins

Pour la première épreuve, les données de l'exercice, c'est-à-dire la durée de pédalage et la fréquence cardiaque en fin d'épreuve, sont notées dansle tableau V.

L'exercice a été bien supporté par l'ensemble des sujets qui ont mis de 9 à 13 minutes pour atteindre une fréquence cardiauqe sous-maximale (environ 90 % de la fréquence cardiaque maximale en fonction de l'âge). Notons que nous avons interrompu l'épreuve du numéro 18 à la

Tableau IV : sujets asthmatiques - 1ère épreuve de pédalage

| Sujets | Durée Epreuve mn | FC max. /mn | Sibilances | VEMS au repos l | VEMS mini post-exercice l | T | I % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 15 | 180 | - | 3,6 | 3,6 | | 0 |
| 2 | 13 | 170 | + | 4,1 | 2,3 | T5 | 34 |
| 3 | 10 | 180 | - | 3,3 | 3,2 | T5 | 3 |
| 4 | 13 | 175 | + | 3,3 | 3,3 | | 0 |
| 5 | 14 | 175 | ++ | 3,9 | 3,4 | T5 | 13 |
| 6 | 9 | 185 | - | 3,1 | 2,9 | T5 | 6 |
| 7 | 8 | 180 | - | 3,7 | 3,7 | | 0 |
| 8 | 10 | 175 | ++ | 3,8 | 3,3 | T20 | 13 |
| 9 | 11 | 170 | - | 4,6 | 4,6 | | 0 |
| 10 | 6 | 185 | - | 4,4 | 4,0 | T10 | 1 |
| 11 | 9 | 180 | ++ | 3,1 | 1,6 | T5 | 48 |
| 12 | 10 | 170 | ++ | 3,5 | 2,7 | T10 | 23 |
| 13 | 8 | 185 | ++ | 4,2 | 3,7 | T10 | 12 |
| 14 | 12 | 170 | + | 4,4 | 4,4 | | 0 |
| 15 | 11 | 175 | - | 3,9 | 3,7 | T5 | 5 |
| 16 | 10 | 175 | + | 4,2 | 4,2 | | 0 |
| 17 | 14 | 170 | - | 4,4 | 4,4 | | 0 |

Tableau V : sujets témoins - 1ère épreuve de pédalage

| Sujets | Durée Epreuve mn | FC max. /mn |
|---|---|---|
| 18 | 10 | 160 |
| 19 | 13 | 185 |
| 20 | 9 | 175 |
| 21 | 8 | 180 |
| 22 | 14 | 120 |
| 23 | 12 | 175 |
| 24 | 13 | 170 |

dixième minute, en raison d'une fatigue excessive des membres inférieurs, avant d'avoir obtenu la fréquence cardiaque voulue. En outre, l'exercice du numéro 22 a été stoppé au bout de 14minutes, sa fréquence cardiaque plafonnant à 120/mn depuis 5 minutes, ce qui s'explique par une bonne adaptation à l'effort chez un sportif connu et bien entrainé.

La durée de pédalage et la fréquence cardiaque de fin d'épreuve lors du deuxième exercice, effectué après prémédication de théophylline, sont comparables à celles de la première épreuve.

## B - Modification de l'histaminémie par l'exercice

### 1) Comparaison entre les sujets asthmatiques et les sujets témoins

Les résultats des histaminémies, exprimées en µg/l de dichlorhydrate d'histamine, chez les asthmatiques et les témoins, avant et après le premier exercice, réalisé sans prémédication, sont consignés dans le tableau VI.

#### a) Histaminémies avant l'exercice

Les histaminémies du sang total avant l'exercice montrent :

- d'une part que chez les sujets asthmatiques, elles s'échelonnent entre 40 et 132 µg/l, la moyenne étant de 88,2 ± 5,9 µg/l,

- d'autre part que chez les sujets témoins, elles varient de 70 à 208 µg/l, avec une moyenne de 126,8 ± 24,4 µg/l.

Bien que la moyenne soit plus élevée pour les témoins que pour les asthmatiques, les deux chiffres sont à peu près dans les normes (90 ± 30 µg/l) et l'analyse statistique nous montre que la différence n'est pas significative.

b) Histaminémies après l'exercice

Elles montrent :

- d'une part que chez les asthmatiques, elles se situent entre 45 et 160 µg/l, avec une moyenne de 96,1 ± 6,5 µg/l.

- d'autre part que chez les témoins, elles se trouvent entre 56 et 208 µg/l. La moyenne de 137,7 ± 22,3 µg/l étant légèrement au-dessus de la limite supérieure de la normale.

La moyenne des témoins est donc là aussi plus élevée que celle des asthmatiques, mais la différence entre les deux groupes ne se révèle pas plus significative qu'avant l'exercice.

c) Modification par l'exercice

Chez les asthmatiques, le pourcentage de variation des histaminémies varie de - 17 % à + 100 %, avec un taux moyen de + 9 %. Seulement 7 des sujets asthmatiques élèvent leur histaminémie tandis que 4 d'entre eux l'abaissent et que 6 la maintiennent constante.

Chez les témoins, le pourcentage de variation des histaminémies varie de - 13 % à + 100 %, la moyenne étant de + 9 % comme précédemment.

Chez 3 sujets, l'histaminémie est augmentée par l'exercice alors qu'elle est abaissée chez 1 sujet et qu'elle n'est pas modifiée chez les 3 derniers.

Les variations des histaminémies avant et après l'exercice ne sont pas plus significatives chez les asthmatiques que chez les témoins et ne permettent pas de conclure à l'accroissement de l'histamine au sang total par l'exercice.

Tableau VI : Histaminémie avant/après l'exercice sans prémédication chez les 17 asthmatiques et les 7 témoins

| Sujets | Avant µg/l | Après µg/l | Pourcentage de variation |
|---|---|---|---|
| Asthmatiques | | | |
| 1 | 96 | 80 | - 17 |
| 2 | 64 | 56 | - 13 |
| 3 | 64 | 64 | 0 |
| 4 | 40 | 40 | 0 |
| 5 | 88 | 88 | 0 |
| 6 | 64 | 72 | + 13 |
| 7 | 100 | 70 | - 30 |
| 8 | 60 | 120 | + 100 |
| 9 | 110 | 120 | + 9 |
| 10 | 80 | 80 | 0 |
| 11 | 110 | 110 | 0 |
| 12 | 80 | 80 | 0 |
| 13 | 114 | 132 | + 16 |
| 14 | 114 | 108 | - 5 |
| 15 | 132 | 156 | + 18 |
| 16 | 104 | 168 | + 62 |
| 17 | 80 | 88 | + 10 |
| m ± s | 88,2 ± 5,9 | 96,0 ± 8,5 | |
| Témoins | | | |
| 18 | 80 | 88 | + 10 |
| 19 | 64 | 56 | - 13 |
| 20 | 70 | 140 | + 100 |
| 21 | 90 | 96 | + 6 |
| 22 | 176 | 176 | 0 |
| 23 | 200 | 200 | 0 |
| 24 | 208 | 208 | 0 |
| m ± s | 126,8 ± 24,4 | 137,7 ± 22,5 | |

2) Comparaison entre les sujets asthmatiques sans bronchospasme d'exercice et les sujets avec bronchospasme d'exercice (cf. tableau VII).

a) Histaminémies avant l'exercice

Elles s'échelonnent :

- chez les 11 asthmatiques sans bronchospasme, entre 40 et 132 µg/l, la moyenne étant de 89,4 ± 8,0 µg/l,

- chez les 6 asthmatiques ayant développé un bronchospasme après l'épreuve, entre 60 et 114 µg/l avec une moyenne de 86,0 ± 9,2 µg/l.

Le taux de base de l'histaminémie ne présente pas de différence significative entre les deux groupes de malades.

b) Histaminémies après l'exercice

Elles varient :

- Chez le premier groupe d'asthmatiques, entre 40 et 168 µg/l; la moyenne étant de 95,3 ± 11,9 µg/l,

- chez le deuxième groupe d'asthmatiques, entre 56 et 132 µg/l, et la moyenne est à 97,6 ± 11,5 µg/l.

Si la moyenne est plus élevée chez les asthmatiques ayant présenté un bronchospasme d'exercice, la différence n'est cependant pas assez significative pour être retenue.

c) Modification par l'exercice

Chez les asthmatiques sans bronchospasme d'exercice, le pourcentage de variation des histaminémies varie entre - 30 et + 62 %, avec une moyenne de + 7 %, 5 des 11 sujets subissent une augmentation par l'épreuve alors que 3 subissent une diminution et que 3 autres ne modifient par leur chiffre de repos.

Tableau VII : Histaminémie avant/après la 1ère épreuve chez les 11 asthmatiques sans bronchospasme d'exercice et chez les 6 asthmatiques avec bronchospasme d'exercice.

| Sujets | Avant µg/l | Après µg/l | Pourcentage de variation |
|---|---|---|---|
| Asthmatiques sansbronchospasme d'exercice | | | |
| 1 | 96 | 80 | - 17 |
| 3 | 64 | 64 | 0 |
| 4 | 40 | 40 | 0 |
| 6 | 64 | 72 | + 13 |
| 7 | 100 | 70 | - 30 |
| 9 | 110 | 120 | + 9 |
| 10 | 80 | 80 | 0 |
| 14 | 114 | 108 | - 5 |
| 15 | 132 | 158 | + 18 |
| 16 | 104 | 168 | + 62 |
| 17 | 80 | 88 | + 10 |
| m ± s | 89,4 ± 8,0 | 95,3 ± 11,9 | |
| Asthmatiques avec bronchospasme d'exercice | | | |
| 2 | 64 | 56 | - 13 |
| 5 | 88 | 88 | 0 |
| 8 | 60 | 120 | + 100 |
| 11 | 110 | 110 | 0 |
| 12 | 80 | 80 | 0 |
| 13 | 114 | 132 | + 16 |
| m ± s | 86,0 ± 9,2 | 97,6 ± 11,5 | |

Chez les 6 asthmatiques ayant développé un bronchospasme, le pourcentage de variation des histaminémies s'échelonne de - 13 % à 100 %, la moyenne étant de + 13 % ; dans ce groupe, on observe une augmentation de l'histaminémie chez 2 individus sur 6, alors que l'1 d'eux présente une diminution et que les 3 autres ont un taux constant.

Les modifications de l'histaminémie par l'exercice ne sont pas plus significatives chez les asthmatiques avec bronchospasme d'exercice que chez les autres. On ne peut pas conclure à une élévation de l'histaminémie chez les malades présentant un asthme d'exercice.

## C - Action de la théophylline

### 1) Théophyllinémies

Les théophyllinémies (en µg/ml) obtenues lors du deuxième exercice, après une administration de 1 000 mg répartie sur une trentaine d'heures, sont recueillies dans le tableau VIII. Les théophyllinémies de deux asthmatiques, les sujets 7 et 9, n'ont pas été mesurées.

Globalement, elles se répartissent entre 2,3 et 15,6 µg/ml, avec une moyenne de 8,3 ± 0,6 µg/ml pour l'ensemble des sujets.

Si on admet, comme la plupart des auteurs, qu'il faut un taux supérieur ou égal à 7 µg/ml pour commencer à avoir un net effet broncho-dilatateur, 5 sujets sur le 22 contrôlés ont un taux inférieur. Il s'agit de 3 asthmatiques, les sujets n° 2, 11 et 16, et de 2 témoins, les sujets 19 et 24.

D'autre part, nous n'observons pas de relation entre lestaux de théophyllinémie et les morphologies des sujets testés. Ainsi, si les sujets 19 et 24 ont un taux sérique faible (respectivement 5,2 µg/ml et 4,0 µg/ml) qui peut s'expliquer par leur poids corporel (85 kg et 80 kg),

Tableau VIII : Théophyllinémies, prélevées à T 0

| Sujets | Poids kg | Tailles cm | Théophyllinémies µg/ml |
|---|---|---|---|
| Asthmatiques | | | |
| 1 | 68 | 170 | 8,5 |
| 2 | 65 | 180 | 2,3 |
| 3 | 63 | 169 | 10,1 |
| 4 | 75 | 162 | 9,8 |
| 5 | 60 | 164 | 11,8 |
| 6 | 54 | 161 | 7,2 |
| 7 | 62 | 176 | |
| 8 | 65 | 175 | 7,4 |
| 9 | 62 | 184 | |
| 10 | 54 | 168 | 9,4 |
| 11 | 55 | 174 | 6,1 |
| 12 | 58 | 157 | 8,8 |
| 13 | 83 | 178 | 7,0 |
| 14 | 60 | 174 | 10,7 |
| 15 | 64 | 183 | 10,2 |
| 16 | 76 | 179 | 6,9 |
| 17 | 66 | 182 | 7,5 |
| Témoins | | | |
| 18 | 60 | 172 | 7,0 |
| 19 | 85 | 187 | 5,2 |
| 20 | 58 | 160 | 10,2 |
| 21 | 57 | 170 | 15,6 |
| 22 | 68 | 175 | 9,0 |
| 23 | 73 | 178 | 9,0 |
| 24 | 80 | 183 | 4,0 |
| moyenne globale ± écart-type | | | 8,3 ± 0,6 |

tel n'est pas le cas des sujets 2 et 11 dontles taux sériques bas (2,3 µg/ml et 6,1 µg/ml) ne sont pas dûs à leur morphologie (65 kg et 55 kg).

Enfin, notons que la tolérance au traitement fut excellente, aucun des sujets ne s'étant plaint de signes attribués à des effets secondaires possibles avec la théophylline.

## 2) Prévention de l'asthme d'exercice

Pour les 6 sujets asthmatiques ayant présenté un bronchospasme, les données cliniques et spirométriques des deux exercices sont réunies dans le tableau IX.

Nous pouvons comparer ces données entre la première épreuve effectuée sans prémédication, et la deuxième épreuve, réalisée après le traitement à la théophylline.

### Comparaison des données spirométriques

Les VEMS au repos lors de la première épreuve, chez ces 6 asthmatiques, varient de 3,1 l à 4,2 l avec une moyenne de 3,8 ± 0,4 l, alors que lors de la deuxième épreuve, ils s'échelonnent de 3,4 l à 4,4 l, avec une moyenne de 4 l ± 0,4 l. Quatre sujets ont augmenté leur VEMS de repos sous théophylline et deux l'ont maintenu constant. On observe au total une élévation du VEMS de repos sous traitement.

Le VEMS minimal après le premier exercice se trouve entre 1,6 l et 3,7 l, la moyenne étant de 2,8 ± 0,8 l, et l'intensité I du bronchospasme de 12 à 48 %, nous l'avons observé, avec une moyenne de 23,8 ± 14,5 %. Après le deuxième exercice, le VEMS minimal s'échelonne de 2,8 l à 4,2 l, la moyenne étant de 3,8 ± 0,5 l, et l'intensité I du bronchospasme est chiffrée de 0 à 18 %, avec une moyenne de 5,0 ± 6,6 %.

Tous les 6 asthmatiques ont amélioré leur VEMS minimal après le deuxième exercice, sous théophylline. L'inhibition du bronchospasme par la théophylline, calculée sur l'amélioration de l'intensité I de la broncho-constriction, varie de 63 à 100 %, avec une moyenne de 82,2 ± 12,1 %. On peut conclure que l'action préventive de la théophylline sur le bronchospasme d'exercice est très efficace, malgré notre petit échantillonnage.

Comparaison des données cliniques

Les données de l'auscultation permettent de remarquer que les 6 sujets ont été améliorés par la théophylline. Chez 4 d'entre eux, les sibilants perçus après la première épreuve ont totalement disparu après la deuxième épreuve. Chez les 2 autres, une diminution significative à l'auscultation des sibilants a été observée.

Nous pouvons ensuite comparer l'efficacité de la théophylline, c'est-à-dire le pourcentage d'inhibition du bronchospasme, avec le taux sérique de théophyllinémie. A la vue du tableau IX, aucune relation ne peut être établie entre taux sérique et efficacité du médicament. En effet, le taux le plus élevé ne correspond pas à la meilleure amélioration du bronchospasme, et inversement le taux le plus bas n'a pas été mesuré chez le sujet le moins bien protégé. En outre, on observe chez le sujet n° 2 qu'un taux faible (2,3 µg/ml) a été suffisant pour lever le bronchospasme de 85 %.

| Sujets | 1er Exercice | | | | 2è Exercice | | | | | Inhibition du broncho-spasme |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VEMS au repos l | VEMS minimal après l | I % | Sibilances | VEMS au repos l | VEMS minimal après l | I % | Sibi-lances | Théophyl-linémie µg/ml | % |
| 2 | 4,1 | 2,3 | 34 | + | 4,4 | 4,2 | 5 | - | 2,3 | 85 |
| 5 | 3,9 | 3,4 | 13 | ++ | 4,1 | 4 | 3 | - | 11,8 | 77 |
| 8 | 3,8 | 3,3 | 13 | ++ | 4,3 | 4,2 | 2 | - | 7,4 | 85 |
| 11 | 3,1 | 1,6 | 48 | ++ | 3,4 | 2,8 | 18 | + | 6,1 | 63 |
| 12 | 3,5 | 2,7 | 23 | ++ | 3,5 | 3,5 | 0 | + | 8,8 | 100 |
| 13 | 4,2 | 3,7 | 12 | ++ | 4,2 | 4,1 | 2 | - | 7 | 83 |
| m | 3,8 | 2,8 | 23,8 | | 4,0 | 3,8 | 5,0 | | | 82,2 |
| s | 0,4 | 0,8 | 14,5 | | 0,4 | 0,5 | 6,6 | | | 12,1 |

Tableau IX : Données des deux exercices chez les 6 asthmatiques ayant présenté un bronchospasme

Les pourcentages de variation de l'histaminémie de repos entre les deux épreuves sont un peu plus élevés chez les asthmatiques avec bronchospasme que chez les asthmatiques sans bronchospasme, mais sans avoir pour autant de signification.

Les histaminémies après l'exercice révèlent :

- que chez les asthmatiques sans bronchospasme d'exercice, à la deuxième épreuve, elles se situent entre 40 et 156 µg/l, la moyenne étant de 92,7 ± 11,9 µg/l ; en comparaison avec les chiffres obtenus lors de la première épreuve, nous observons des pourcentages de variation de - 40 à + 13 %, avec une moyenne de - 2 % environ, sans signification ;

- que chez les asthmatiques avec bronchospasme d'exercice, elles sont comprises entre 110 et 150 µg/l, avec une moyenne de 121,6 ± 6,3 µg/. les malades présentent des variations de - 9 à + 100 % par rapport à la première épreuve, un seul ayant une diminution, et ce n'est pas significatif on peut conclure que la protection de la théophylline dans l'asthme d'exercice ne s'accompagne pas d'une baisse de l'histamine circulante.

En outre, on n'observe pas de relation entre les modifications de l'histaminémie lors du deuxième exercice et l'inhibition du bronchospasme.

### 3) Modification de l'histaminémie par la théophylline

#### a) Comparaison entre les sujets asthmatiques et les sujets témoins

Les histaminémies mesurées avant et après chacun des deux exercices chez les asthmatiques et les témoins sont consignées dans le tableau X.

Les histaminémies avant exercice montrent :

- que chez les asthmatiques, à la deuxième épreuve elles varient de 40 à 156 µg/l, avec une moyenne de 93,9 ± 7,2 µg/l ; en comparaison aux mesures effectuées lors de la première épreuve, on observe des pourcentages de variation s'échelonnant de - 40 à + 150 %, avec une moyenne d'environ + 7 %, ce qui n'est pas significatif et ne permet pas d'affirmer une modification de l'histaminémie de base par la théophylline, chez les asthmatiques ;

- que chez les témoins, lors de la deuxième épreuve, elles se situent entre 64 et 224 µg/l, la moyenne étant de 128,0 ± 25,2 µg/l ; comparées aux mesures effectuées lors du premier exercice, nous obtenons des pourcentages de variation de - 20 à + 27 %, avec une moyenne proche de + 1 %, non significative pour démontrer une modification de l'histaminémie de repos par la théophylline, chez les témoins.

Les pourcentages de variation de l'histaminémie de repos entre les deux épreuves sont légèrement plus élevés chez les asthmatiques que chez les témoins, mais sans signification suffisante pour montrer une différence de comportement entre les deux groupes.

| Sujets | 1er Exercice | | | 2è Exercice | | | | Modification de l'histamine par la théophylline | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | H. avant µg/l | H.après µg/l | variation % | H. avant µg/l | H. après µg/l | va-ria-tion % | théo. mg/l | variation avant % | variation après % |
| Asthmatiques | | | | | | | | | |
| 1 | 96 | 80 | - 17 | 56 | 72 | + 29 | 8,5 | - 40 | - 10 |
| 2 | 64 | 56 | - 13 | 80 | 112 | + 40 | 2,3 | + 25 | + 100 |
| 3 | 64 | 64 | 0 | 72 | 72 | 0 | 10,1 | + 13 | + 13 |
| 4 | 40 | 40 | 0 | 40 | 40 | 0 | 9,8 | 0 | 0 |
| 5 | 88 | 88 | 0 | 112 | 128 | + 14 | 11,8 | + 24 | + 45 |
| 6 | 64 | 72 | + 13 | 72 | 72 | 0 | 7,2 | + 13 | 0 |
| 7 | 100 | 70 | - 30 | 90 | 60 | - 33 | | - 10 | - 14 |
| 8 | 60 | 120 | +100 | 150 | 150 | 0 | 7,4 | +150 | + 25 |
| 9 | 110 | 120 | + 9 | 110 | 130 | + 18 | | 0 | + 8 |
| 10 | 80 | 80 | 0 | 80 | 90 | + 13 | 9,4 | 0 | + 13 |
| 11 | 110 | 110 | 0 | 110 | 110 | 0 | 6,1 | 0 | 0 |
| 12 | 80 | 80 | 0 | 90 | 110 | + 22 | 8,8 | + 13 | + 38 |
| 13 | 114 | 132 | + 16 | 102 | 120 | + 18 | 7,0 | - 11 | - 9 |
| 14 | 114 | 108 | - 5 | 102 | 108 | + 6 | 10,7 | - 11 | 0 |
| 15 | 132 | 156 | + 18 | 156 | 156 | 0 | 10,2 | + 18 | 0 |
| 16 | 104 | 168 | + 62 | 102 | 156 | + 53 | 6,9 | - 2 | - 7 |
| 17 | 80 | 88 | + 10 | 72 | 64 | - 11 | 7,5 | - 10 | - 27 |
| m | 88,2 | 96,0 | | 93,9 | 102,9 | | | | |
| s | 5,9 | 8,5 | | 7,2 | 8,6 | | | | |
| Témoins | | | | | | | | | |
| 18 | 80 | 88 | + 10 | 64 | 64 | 0 | 7,0 | - 20 | - 27 |
| 19 | 64 | 56 | - 13 | 64 | 64 | 0 | 5,2 | 0 | + 13 |
| 20 | 70 | 140 | +100 | 70 | 140 | +100 | 10,2 | 0 | 0 |
| 21 | 90 | 96 | + 6 | 114 | 128 | + 12 | 15,6 | + 27 | + 33 |
| 22 | 176 | 176 | 0 | 168 | 184 | + 10 | 9,0 | - 5 | + 5 |
| 23 | 200 | 200 | 0 | 224 | 216 | - 4 | 9,0 | + 12 | + 8 |
| 24 | 208 | 208 | 0 | 192 | 184 | - 4 | 4,0 | - 8 | - 12 |
| m | 126,8 | 137,7 | | 128,0 | 140,0 | | | | |
| s | 24,4 | 22,5 | | 25,2 | 22,5 | | | | |

Tableau X : Histaminémies avant/après les deux épreuves chez les 17 asthmatiques et les 7témoins. Modification de l'histaminémie par la théophylline.

Les histaminémies après l'exercice révèlent :

- d'une part que chez les asthmatiques, à la deuxième épreuve, elles se trouvent entre 40 et 156 µg/l, avec une moyenne de 102,9 ± 8,6 µg/l ; les pourcentages de variation par rapport aux histaminémies prélevées après la première épreuve se situent de - 27 à + 100 %, avec une moyenne d'environ + 7 % ; il n'y a donc pas eu de diminution de l'histaminémie après exercice par la théophylline,

- d'autre part que chez les témoins, au deuxième exercice, elles s'échelonnent de 64 à 216 µg/l, avec une moyenne de 140,0 ± 22,5 µg/l, déterminant des pourcentages de variation de - 4 à + 100 %, la moyenne étant de + 1 % ; là non plus, aucune modification de l'histamine après l'exercice sous théophylline n'est à retenir.

Les pourcentages de variation de l'histaminémie après l'exercice sont là également un peu plus élevés chez les asthmatiques que chez les témoins, mais cette différence n'est pas significative.

D'autre part, il n'y a pas de relation entre la modification de l'histaminémie lors de la deuxième épreuve et le taux de théophyllinémie.

b) Comparaison entre les asthmatiques avec bronchospasme et les asthmatiques sans bronchospasme (cf. tableau XI)

Les histaminémies avant l'exercice montrent :

- que chez les asthmatiques sans bronchospasme d'exercice, à la deuxième épreuve, elles varient de 40 à 156 µg/l, avec une moyenne de 88,5 ± 9,3 µg/l ; aucune variation significative n'apparaît par rapport aux chiffres de la première épreuve ;

- que chez les asthmatiques avec bronchospasme d'exercice, elles s'échelonnent de 80 à 150 µg/l, avec une moyenne de 107,3 ± 9,8 µg/l ; ces mesures ne sont pas significativement différentes de celles de la première épreuve.

| Sujets | 1er Exercice | | | | 2è Exercice | | | | Modification par la théophylline | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | H. avant µg/l | H. après µg/l | variation % | I bronchospasme % | H. avant µg/l | H. après µg/l | variation % | I bronchospasme % | %de variation de l'H. avant % | % de variation de l'H. après % | Inhibition bronchospasme % |
| Asthmatiques sans bronchospasme d'exercice | | | | | | | | | | | |
| 1 | 96 | 80 | - 17 | | 56 | 72 | + 29 | | - 40 | - 10 | |
| 3 | 64 | 64 | 0 | | 72 | 72 | 0 | | + 13 | + 13 | |
| 4 | 40 | 40 | 0 | | 40 | 40 | 0 | | 0 | 0 | |
| 6 | 64 | 72 | + 13 | | 72 | 72 | 0 | | + 13 | 0 | |
| 7 | 100 | 70 | - 30 | | 90 | 60 | - 33 | | - 10 | - 14 | |
| 9 | 110 | 120 | + 9 | | 110 | 130 | + 18 | | 0 | + 8 | |
| 10 | 80 | 80 | 0 | | 80 | 90 | + 13 | | 0 | + 13 | |
| 14 | 114 | 108 | - 5 | | 102 | 108 | + 6 | | - 11 | 0 | |
| 15 | 132 | 156 | + 18 | | 156 | 156 | 0 | | + 18 | 0 | |
| 16 | 104 | 168 | + 62 | | 102 | 156 | + 53 | | - 2 | - 7 | |
| 17 | 80 | 88 | + 10 | | 72 | 64 | - 11 | | - 10 | - 27 | |
| m | 89,4 | 95,3 | | | 88,5 | 92,7 | | | | | |
| s | 8,0 | 11,9 | | | 9,3 | 11,9 | | | | | |
| Asthmatiques avec bronchospasme d'exercice | | | | | | | | | | | |
| 2 | 64 | 56 | - 13 | 34 | 80 | 112 | + 40 | 5 | + 25 | + 100 | 85 |
| 5 | 88 | 88 | 0 | 13 | 112 | 128 | + 14 | 3 | + 24 | + 45 | 77 |
| 8 | 60 | 120 | + 100 | 13 | 150 | 150 | 0 | 2 | + 150 | + 25 | 85 |
| 11 | 110 | 110 | 0 | 48 | 110 | 110 | 0 | 18 | 0 | 0 | 63 |
| 12 | 80 | 80 | 0 | 23 | 90 | 110 | + 22 | 0 | + 13 | + 38 | 100 |
| 13 | 114 | 132 | + 16 | 12 | 102 | 120 | + 18 | 2 | - 11 | - 9 | 83 |
| m | 86,0 | 97,6 | | | 107,3 | 121,6 | | | | | |
| s | 9,2 | 11,5 | | | 9,8 | 6,3 | | | | | |

Tableau XI : Histaminémies avant/après les deux épreuves chez les 11 asthmatiques avec bronchospasme d'exercice et les 6 asthmatiques sans bronchospasme d'exercice. Modification de l'histaminémie et du bronchospasme par la théophylline.

En somme, l'étude statistique des données recueillies au cours de notre travail en laboratoire nous permettent d'apporter les résultats suivants :

1) L'histaminémie n'est pas accrue par l'exercice, ni chez les témoins, ni chez les asthmatiques avec bronchospasme d'exercice, ni chez les asthmatiques sans bronchospasme d'exercice, et aucune différence significative n'est à relever entre les trois groupes,

2) Les bronchospasmes d'exercice créés chez 6 asthmatiques sur 17 lors de la première épreuve sont tous très améliorés par la théophylline, à la deuxième épreuve, avec contrôle du taux de théophyllinémie satisfaisant en moyenne,

3) Aucune modification significative de l'histaminémie par la théophylline n'est décelée, sans différence notable entre les trois groupes de sujets.

# IV - Discussion

## A - Nombre de bronchospasmes obtenus

Nous provoquons 6 bronchospasmes d'exercice sur les 17 sujets asthmatiques testés, soit 35 % de réponses positives.

La fréquence de l'asthme d'exercice, appréciée en laboratoire par de nombreux auteurs (cf. le tableau page 12 ), diffère beaucoup et notre résultat est relativement faible par rapport à certains. On peut l'expliquer par deux ordres de facteurs, pour reprendre notre classification précédente.

### 1) Facteurs liés aux sujets asthmatiques choisis

L'âge, le sexe, le terrain allergique semblent sans corrélation avec l'asthme d'exercice (92, 114, 152, 161, 180), et dans notre étude nous avons affaire à une population homogène d'asthmatiques quant à ces trois facteurs.

La gravité de la maladie asthmatique joue certainement un rôle plus important. D'une part, aucun de nos malades n'est atteint d'asthme sévère à dyspnée continue, alors que CHARPIN (114) observe une fréquence plus grande d'asthme d'exercice dans les asthmes graves. D'autre part, tous nos malades ont une spirométrie normale avant l'épreuve, alors que OREHEK (113) montre une relation entre l'altération initiale du VEMS et la sensibilité à l'exercice.

## 2) Facteurs liés aux conditions de l'exercice

Sur les 12 sujets dont l'interrogatoire a révélé une histoire clinique d'asthme d'exercice, seulement 5 ont présenté une bronchoconstriction en laboratoire. Cette discordance peut venir du fait que le malade a du mal à différencier la simple dyspnée d'effort survenant en cours d'exercice de la véritable crise d'asthme d'exercice. Mais sur ces 12 sujets, 7 ont développé des sibilances après l'épreuve ; cela suggère qu'un exercice réalisé dans d'autres conditions aurait pu donner plus de réponses positives.

La nature de l'exercice peut être un facteur essentiel, et nous avons précédemment montré que la course libre est la méthode de choix (53, 82, 139, 140, 152). Dans notre étude,nous avons préféré la bicyclette ergométrique qui a l'avantage de permettre le contrôle continu du rythme et de la puissance de pédalage, et de la fréquence cardiaque, mais qui à l'inconvénient d'être moins "asthmogène".

L'influence de la température et de l'hygrométrie est un sujet d'actualité et le rôle bronchoconstricteur de l'air froid et de l'air sec inhalé pendant l'exercice est désormais démontré (12, 29, 131, 183). Nos épreuves se sont déroulées dans un local chauffé dont nous n'avons pas mesuré le degré hygrométrique. L'absence de prise en considération des conditionns atmosphériques intervient certainementpour beaucoup dans la faible proportion de nos réponses positives.

## B - Modification de l'histaminémie par l'exercice

Bien qu'une modeste élévation de l'histaminémie par l'exercice soit notée dans notre étude, elle n'est pas assez significative pour être retenue, ni chez les témoins, ni chez les asthmatiques.

Le rôle de l'exercice dans l'élévation de l'histaminémie est pourtant connu depuis longtemps (41). Plus récemment, EREZ (48) a confirmé l'accroissement de l'histaminémie du sang total, et a montré qu'il s'atténue si l'exercice est répété plusieurs jours de suite. GARDEN (55) a mis en évidence une augmentation significative de l'histaminémie plasmatique chez des sujets normaux soumis à un exercice effectué sous forte température. L'explication de ce phénomène est que la basophilie est une réponse normale à l'exercice (71) et un peu d'histamine peut filtrer dans le plasma sans nécessairement impliquer la dégranulation des mastocytes intrapulmonaires.

Peu d'études se sont interessées aux variations de l'histaminémie du sang total au cours du bronchospasme d'exercice chez les asthmatiques. KENNETH (86), dans un travail portant sur 9 asthmatiques et 6 témoins, trouve une augmentation de l'histaminémie du sang veineux à l'exercice, chez les asthmatiques, mais sans aucune différence avec les sujets normaux. C'est aussi le cas de SHERMAN (149) qui teste 45 asthmatiques et 15 témoins, de HARRIES (71) qui étudie 17 asthmatiques et 6 témoins, et de DRY (42) chez 10 asthmatiques et 8 sujets normaux. Quant à GRANERUS (62), ses mesures de l'histamine révèlent des taux inchangés, avant et après l'exercice, chez 4 asthmatiques et 2 témoins, mais elles sont réalisées sur les urines et comme l'a fait remarquer JIMENEZ-DIAZ (81), il n'y a pas de variation significative de l'élimination urinaire de l'histamine et de ses métabolites chez les asthmatiques. L'observation de GRANERUS n'est donc pas valable.

A l'opposé de ces travaux, d'autres tendent à accorder plus d'importance à la libération d'histamine lors du bronchospasme d'exercice. Ainsi, SIMON (157) et BRACH (21) trouvent un accroissement de l'histaminémie, le premier chez seulement 2 de ses 5 asthmatiques présentant un bronchospasme d'exercice, le second chez 3 asthmatiques sur 8 présentant aussi une réponse bronchique après l'exercice ; le peu de sujets testés dans l'une et l'autre étude ne permet pas d'aboutir à une conclusion. ANDERSON (6) obtient un accroissement de l'histaminémie après exercice chez la totalité des 6 sujets asthmatiques testés, en moyenne de 47,3 $\pm$ 9,8 % par rapport aux valeurs de repos, et FERRIS (49) observe un pic à une valeur moyenne de 105 $\pm$ 57 % par rapport aux chiffres de repos chez ses 8 asthmatiques, mais leurs dosages réalisés sur le plasma enlèvent de l'intérêt à leurs résultats.

Les premières études sur l'histamine et l'asthme d'exercice sont donc peu en faveur du rôle de l'histamine dans le déclenchement du bronchospasme d'exercice. Cependant, beaucoup d'auteurs (6, 21, 42, 70, 157) ont constaté l'étroite corrélation existant entre le moment du pic d'hyperhistaminémie et celui où la bronchoconstriction est maximale, soit en moyenne 10 minutes après l'arrêt de l'exercice. Le fait que cette relation existe aussi bien chez les témoins que chez les asthmatiques ne permet pas d'affirmer un rapport de cause à effet. D'autre part, certains auteurs, comme HARRIES (71), posent le problème de l'origine de l'histamine et du lieu de sa libération, à l'exercice. L'histamine dosée peut en effet avoir deux sources, soit extravasculaire provenant des mastocytes, soit intravasculaire provenant des basophiles. Dans l'étude de HARRIES (71), la coincidence du pic d'histamine avec la valeur maximale du compte absolu des basophiles, chez les asthmatiques et les témoins, plaide pour l'hypothèse selon laquelle l'histamine provient des basophiles et est une réaction physiologique à l'exercice.

Mais dans la même expérience, HARRIES compare les taux d'histamine du sang veineux et du sang artériel chez les asthmatiques présentant une bronchoconstriction induite par l'exercice et trouve des valeurs nettement plus élevées, après l'exercice, au niveau artériel qu'au niveau veineux. Ainsi, si la basophilie est certainement une réaction normale à l'exercice chez tous les individus, la seule explication à l'observation de HARRIES est qu'au cours de l'exercice chez les asthmatiques, les mastocytes libèrent de l'histamine qui passe dans la circulation veineuse pulmonaire et est retrouvée dans la circulation artérielle systémique. Cette supposition pourrait expliquer la négativité des études effectuées sur du sang veineux, mais la méthodologie de HARRIES semble manquer de fiabilité (F. RUFF : communication personnelle).

L'hypothèse de la libération d'histamine comme mécanisme de l'asthme d'exercice n'est pas confirmée par les différentes études basées sur des prélèvements de sang circulant. D'autres substances médiatrices ont aussi été dosées dans le cadre de l'asthme d'exercice : la sérotonine par DRY (42), le Facteur d'Activation Plaquettaire par SIMON (157), les prostaglandines, l'AMP cyclique et le GMP cyclique par SHERMAN (149) et ANDERSON (6, 8) ; les résultats manquent d'uniformité. Une approche plus fine, permettant d'analyser les variations des médiateurs, en particulier de l'histamine, au niveau tissulaire dans les poumons, pourrait peut-être offrir des conclusions différentes.

## C - Action de la théophylline

### 1) Efficacité de la théophylline

Dans notre travail, l'effet bénéfique de la théophylline a été observé pour la prévention de tous les 6 bronchospasmes d'exercice. L'amélioration du critère spirométrique est en moyenne de 82,2 ± 12,1 %.

Nos résultats confirment précisément les données de la littérature. En effet, GODFREY note respectivement 75 % (60) puis 80 % (61) d'amélioration de l'asthme d'exercice, soit une activité semblable à celle du cromoglycate (61). BIERMAN obtient 85 % d'efficacité en 1977 (20), puis 80 % en 1978 (19) ; dans une étude comparée, en 1979 (18), il remarque un effet supérieur à celui d'un béta-stimulant, ce qu'observe aussi KINDLEY (88). Depuis qu'il a été établi la nécessité d'une dose thérapeutique suffisante, la plupart des travaux (17, 31, 37, 122, 159) sont d'accord pour montrer la même efficacité des xanthines dans l'asthme d'exercice.

### 2) Théophyllinémies

Les théophyllinémies mesurées se situent entre 2,3 et 15,6 µg/ml avec une moyenne de 8,3 ± 0,6 µg/ml. A part chez 5 sujets sur 22, il s'agit de taux compris dans la fourchette thérapeutique recherchée, obtenus grace à une posologie totale de 1 000 mg répartie en 5 prises de 200 mg sur une trentaine d'heures.

Certains auteurs préfèrent administrer une dose unique dans l'asthme d'exercice, comme SEALE (147) qui prescrit 375 mg 1 h 30 avant l'épreuve, et comme POLLOCK (122) qui conseille 7,5 mg/kg deux heures avant l'exercice.

Le risque est alors d'obtenir des pics éphémères de théophyllinémie et une protection moins efficace (147). La répartition des doses sur un ou deux jours semble donc préférable. Malgré tout, dans notre étude, certains taux, comme ceux des sujets n° 2 et 24, sont particulièrement faibles, respectivement 2,3 µg/ml et 4,0 µg/ml. Cela confirme que le métabolisme de la théophylline est sujet à des variations individuelles considérables (80).

D'autre part, certains auteurs montrent que l'efficacité de la théophylline dans l'asthme d'exercice est directement en relation avec le taux sérique de théophyllinémie. C'est le cas pour SIMONS (159), pour lequel plus la dose est importante et moins la bronchoconstriction est prononcée, et KINDLEY (88), qui note un meilleur effet avec un taux de 12 µg/ml qu'avec un taux de 6 µg/ml. Pourtant, BIERMAN (17) obtient de très bons résultats en 1975 avec des doses moindres, de 3,5 mg/kg, et le même auteur montre en 1979 (18) que la réponse n'est pas proportionnelle au taux sérique, observation qui est confirmée par CUSIC (37) et CHRYSSANTHOPOULOS (31) Dans notre travail, il n'est pas non plus possible d'établir de relation entre l'efficacité du médicament et le taux sérique.

### 3) Modification de l'histaminémie par la théophylline

L'efficacité de la théophylline dans la maladie asthmatique relève de plusieurs actions broncho-pulmonaires connues :

- accessoirement, elle abaisse la résistance artérielle pulmonaire lorsque celle-ci est anormalement élevée (108), ce qui contribue à l'amélioration de la compliance pulmonaire,

- elle relache la musculature lisse des bronches par une action du type "musculotrope", c'est-à-dire qui s'exerce indifféremment vis-à-vis des effets de différents agents bronchoconstricteurs (122),

- enfin, elle exerce aussi une action protectrice vis-à-vis du mastocyte au cours des réactions d'hypersensibilité réaginique, en inhibant la dégranulation de ce type de cellules et en réduisant la quantité de médiateurs libérés (89).

Cette dernière propriété de la théophylline est attribuée à l'accumulation d'AMP c. résultant de l'inhibition de la phosphodiestérase qui transforme ce nucléotide en AMP inactif. Il en résulte une absence de libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles induite antigéniquement ou par d'autres facteurs. Ce mécanisme d'action, démontré in vitro par plusieurs auteurs, dont TAYLOR (159), a été confirmé in vivo chez l'homme par LEFFERT (88), SABBAH (131) et MARTIN (96) qui ont étudié l'inhibition du bronchospasme induit par des antigènes et constaté que l'amélioration observée avec la théophylline s'accompagne d'une diminution de l'histamine circulante et d'une augmentation du taux d'AMP c.

Or, nous l'avons vu, il apparaît que l'hyperventilation produite par l'exercice pourrait chez certains sujets induire une libération des médiateurs chimiques, dont l'histamine, à partir des mastocytes et des basophiles.

Dans ces conditions, l'emploi de la théophylline paraît justifié,et dans notre travail, nous avons voulu vérifier si son efficacité dans l'asthme d'exercice provenait de son incidence sur la libération d'histamine. Mais nous n'avons pas mis en évidence de diminution de l'histaminémie lors de l'exercice sous théophylline, et il nous est impossible d'établir de relation entre les modifications de l'histaminémie et l'inhibition du bronchospasme par ce médicament.

A notre connaissance, aucune étude semblable n'a encore été réalisée dans l'asthme d'exercice, et nos résultats nous permettent d'infirmer notre hypothèse.

# CONCLUSION

La revue de la littérature concernant l'asthme d'exercice met en évidence la divergence des idées, tant au sujet des explications physiopathologiques que de l'action des différents médicaments.

Ce travail rapport une expérimentation portant sur 17 asthmatiques présentant un terrain allergique et comparativement 7 témoins indemnes d'affection cardio-respiratoire.

Deux exercices de pédalage sur cycloergomètre ont été réalisés chez tous, de manière à obtenir une fréquence cardiaque sous-maximale, l'un sans prémédication, l'autre après prescription de théophylline.

Nous avons apprécié la fonction respiratoire des 17 asthmatiques par la détermination du V.E.M.S., avant et après chaque exercice, et nous avons obtenu 6 bronchospasmes après le premier exercice. Nous avons mesuré l'histaminémie, avant et dix minutes après chaque exercice.

Les résultats de notre étude nous permettent de conclure, avec la méthodologie utilisée, que :

- l'histaminémie n'est pas significativement modifiée lors du bronchospasme, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse de la libération des médiateurs chimiques comme mécanisme de l'asthme d'exercice,

- l'efficacité préventive de la théophylline est confirmée chez tous les sujets présentant un bronchospasme d'exercice,

- l'effet protecteur de la théophylline dans l'asthme d'exercice ne semble pas intervenir par le biais d'une diminution de la libération d'histamine.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 5 novembre 1980

Le Doyen,

# B I B L I O G R A P H I E

1 - ALEKSANDROW D., LANCICKI J.
Poziom histaminy w stanach dichamwiczch.
Pol. Tyg. Lek., 1973, 28, 115 - 11.

2 - ALLEN T.W., CUGELL D.W., ADDINGTON W.W., PATTERSON R.
Post-exercise bronchospasm.
Chest 1971, 59, 557.

3 - ANDERSON S.D.
Physiological aspects of exercise-induced bronchoconstriction.
Ph. D. Thesis, university of London,1972.

4 - ANDERSON S.D., CONNOLLY N.M., GODFREY S.
Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running.
Thorax, 1971, 26, 396 - 401.

5 - ANDERSON S.D., DOLTON R., LINDSAY D.A., ROZEA P.
Exercise challenge testing in asthmatic subjects. Its usefulness in drug evaluation.
Aust. N.Z.J. Med. 1974, 4, 312.

6 - ANDERSON S.D., FERRIS L., TEMPLE D.M., ALLEN D., LINDSAY D.L.
Arterial blood histamine and cyclic A.M.P. levels in exercise-induced asthma.
Amer. Rev. Dis., 1978, 117, 55 (abstract).

7 - ANDERSON S.D., MAC EVOY J.D., BIANCO S.
Changes in lung volumes and airways resistance after exercise in asthmatic subjects.
Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 106, 30 - 37.

8 - ANDERSON S.D., POJER R., SMITH I., TEMPLE D.
Exercise-related changes in plasma levels of 15-Keto-13, 14 Dihydro-Prostaglandin F2 alpha and Noradrenaline in asthmatic and normal subjects.
Scand. J. resp. Dis., 1976, 57, 41 - 48.

9 - ANDERSON S.D., SILVERMAN M., KONIG P., GODFREY S.
Exercise-induced asthma.
Brit. J. Dis. Chest 1975, 69, 1 - 39.

10 - ANDERSON S.D., SILVERMAN M., WALKER S.R.
Metabolic and ventilatory changes in asthmatic patients during and after exercise.
Thorax. 1972, 27, 718 - 725.

11 - AUSTEN K.F.
Mécanismes de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par le poumon.
Rev. Fr. Allergol., 1975, 15, 211 - 220.

12 - BAR-OR O., NEUMAN I., DOTAN R.
Effects of dry and humid climates on exercise-induced asthma in children and preadolescents.
J. Allergy Clin. Immunol., 1977, 60, 163 - 168.

13 - BEALL N.D.
Plasma histamine concentrationsin allergic diseases.
J. Allergy, 1963, 34, 8 - 15.

14 - BEIL M., DE KOCK M.A.
Role of alpha adrenergic receptors in exercise-induced asthma.
Respiration, 1978, 35, 78.

15 - BIANCO S., GRIFFIN J.P., KAMBUROFF P.L., PRIME F.J.
Prevention of exercise-induced asthma by Indoramin.
Brit. Med. Journal, 1974, 4, 18 - 20.

16 - BIERMAN C.W., KAWABORI I., PIERSON W.E.
Incidence of exercise-induced asthma.
Pediatrics, 1975, 56, 847 - 850.

17 - BIERMAN C.W., PIERSON W.E., SHAPIRO G.G.
The pharmacological assessment of single drugs and drug conbinaitions in exercise-induced asthma.
Pediatrics, 1975, 56, 919 - 922.

18 - BIERMAN C.W., SHAPIRO G.G., FURUKAWA C.T., PIERSON W.E., SMITH K.
Double-blind cross-over study of théophylline and terbutaline in E.I.B.
J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, 157 (abstract 75).

19 - BIERMAN C.W., SHAPIRO G.G., PIERSON W.E., CHO Y.W.
Exercise-induced asthma in asthmatic children as a dose-reponse model for theophylline.
Int. J. Clin. Pharmacol.,1978, 16, n° 6, 245 - 248.

20 - BIERMAN C.W., SHAPIRO G.G., PIERSON W.E., DORSETTE C.S.
Acute and chronic theophylline therapy in exercise-induced bronchospasm.
Pediatrics, 1977, 60, n° 6, 845 - 849.

21 - BRACH B.B., KARR R.M., SALVAGGIO J.E.
Change in levels of arterial blood histamine during exercise-induced asthma.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1979, 119, n° 4, 61 (abstract).

22 - BRUNET R.A.
Histaminémie dans les maladies par hypersensibilité.
Thèse Méd. Angers, 1972.

23 - BUCKLEY J.M., SOUHRADA J.F.
A comparaison of pulmonary fonction tests in detecting exercise-induced bronchoconstriction.
Pediatrics, 1975, 56, 883 - 889.

24 - BURR M.L., ELDRIDGE B.A., BORYSIEWICK L.K.
P.E.F.R. before and after exercise in school-children.
Arch. Dis. Childh., 1975, 49, n° 12, 923 - 926.

25 - BURTIN C.
Le métabolisme de l'histamine.
In / 8ème J.Paris. Immuno. Allergo. Inf., publ. sous la dir. des Labo. des Stallergènes - Paris, 1979.

26 - CAUCHOIS P., GOULESQUE J., WAGNER P.
La pratique des sports chez les enfants asthmatiques à Font Romeu
In 7ème Journée Parisienne d'immuno-allergologie infantiles, 1978.

27 - CHAN YEUNG M.M.W.
The effect of SCH 1 000 and disodium cromoglycate on exercise-induced asthma.
Chest, 1977, 71, 320 - 323.

28 - CHAN YEUNG M.M.W., VYAS M.N., GRZYBOWSKI S.
Exercise-induced asthma.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1971, 104, 915 - 923.

29 - CHEN W.Y., HORON D.J.
Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma.
Respiration, 1977, 34, 305 - 313.

30 - CHRYSSANTHOPOULOS C., BARBORIAK J.J., FINK J.N., STEKIEL W.J., MAKSUD M.G.
Adrenergic reponses and normal subjects to submaximal and maximal work levels.
J. Allergy Clin. Immunol., 1978, 61, 17.

31 - CHRYSSANTHOPOULOS C., BRUNS W.T., MAKSUD M.G., GALLEN W.J., HAUSE L.L.
Quantitative effect of theophylline anhydrous on E.I.A. after maximal physical effort.
Ann. Allergy, 1979, 42, 355 - 361.

32 - CLEMENT J., Van de WOESTIJNE K.P.
Variability of maximum expiratory flow volume curves and effort independency.
J. appl. Physiol., 1971, 31, 55 - 62.

33 - CROPP G.J.A.
Exercise-induced asthma.
Pediat. Clin. N. Amer., 1975, 22, 63 - 76.

34 - CROPP G.J.A.
Exercise-induced asthma, A review.
Br. J. Dis. Chest., 1975, 69, 1 - 17.

35 - CROPP G.J.A.
Relative sensibility of different pulmonary fonction tests in the evaluation of exercise-induced asthma.
Pediatrics, 1975, 56, 860 - 867.

36 - CROMPTON G.K.
An unusual example of exercise-induced asthma.
Thorax, 1968, 23, 165 - 167.

37 - CUSIC M.E., CHRYSSANTHOPOULOS C., MAKSUD M.G., BRUNS T.S., GALLEN W.J.
Exercise-induced asthma after maximal work load and the effect of theophylline dosage.
J. Allergy Clin. Immunol., 1978, 61, n° 3, 183.

38 - DAVIES S.F.
The effect of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma.
Brit. Med. Journal, 1968, 3, 593 - 594.

39 - DEAL E.C., MAC FADDEN E.R., INGRAM R.H.
Effects of atropine on potentialisation of exercise-induced bronchospasm by cold air.
J. Applied Physio., 1978, 45, 238 - 243.

40 - DUBOIS A.B., BOTELHO S.Y., COMROE J.H.
A new method for measuring airway resistance in man using o body plethysmograph : values in normal subjects and in patients with respiratory disease.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 372.

41 - DUNER H., PERNOW B.
Histamine and leukocytes in blood during muscular work in man.
Scandinav. J. Clin. Lab. Investigation, 1958, 10, 394 - 396.

42 - DRY J., PRADALIER A., AUBRY J.P., CHEYMOL G.
Histaminémie et sérotoninémie au cours du bronchospasme induit par l'exercice.
Path. Biol., 1980, 28, N° 2, 95 - 100.

43 - DRY J., PRADALIER A., LEYNADIER F., HERMAN D.
Recherche d'une prévention de la bronchoconstriction induite par une épreuve d'effort chez l'asthmatique par un atropinique de synthèse.
Thérapie, 1977, 32, 181 - 188.

44 - EDMUNDS A.T., TOULEY M., GODFREY S.
The refractory periode after exercise-induced asthma : its duration and relation to the severity of exercise.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, 247 - 254.

45 - EGGLESTON P.A.
The cycloergometer as a system of studying exercise-induced asthma.
Pediatrics, 1975, 56, 899 - 903.

46 - EGGLESTON P.A., GUERRANT J.L.
A standardized method of evaluating exercise-induced asthma.
J. All. Clin. Immunology, 1976, 583, 414 - 425.

47 - ENGSTROM I., KARLBERG P., KRAEPELIEN S., WENGLER G.
Respiratory studies in children VIII.
Acta Paediat. scand., 1960, 49, 850 - 856.

48 - EREZ V.P., MESHERYAKOVA S.A.
Effect of muscular exercise on the histamine blood.
Fiziol Z.H. SSSR., 1972, 58, 712 - 715.

49 - FERRIS L., ANDERSON S.D., TEMPLE D.M.
Histamine release in exercise-induced asthma.
Brit. Med. J., 1978, 1, 1697.

50 - FISHER H.K., HOLTONP., BUXTON R. st. J., NADEL J.A.
Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks.
Am. rev. Resp. Dis., 1970, 101, 885 - 896.

51 - FISHER H.K., HOLTON P., BUXTON R.St.J., NADEL J.A.
Mechanism of exercise-induced bronchoconstriction in asthma;
Clin. Resp., 1968, 16, 162.

52 - FITCH K.D.
Exercise-induced asthma and competitive athletics.
Pediatrics, 1975, 56, 199 - 209.

53 - FITCH K.D., MORTON A.R.
Specificity of exercise in exercise-induced asthma.
Brit. Med. J., 1971, 4, 577 - 581.

54 - FLOYER, Sir J.
A treatise of the asthma.
London, Wilkin and Innis. 1968.

55 - GARDIN J.W.
Plasma and sweat histamine concentrations after heat exposure and physical exercise.
J. Applied Physio., 1966, 21, 631 - 635.

56 - GERMOUTY J.
L'asthme d'effort
Les allergies respiratoires, 1974, 223 - 232.

57 - GHORY J.E.
Exercise and asthma : overview and clinical impact.
Pediatrics, 1975, 56, 844 - 846.

58 - GIMENO F., BERG W.C., STEENHUIS E.J., de VRIES K., PESET R., SLUITER H.J.
Exercise-induced airway obstruction in relation to chronic obstructive lung disease.
Thorax, 1974, 29, 16 - 20.

59 - GODFREY S.
Exercise testing in children.
Vol. I, London, Sauders, 1974.

60 - GODFREY S.
Exercise-induced asthma : clinical, physiological and thérapeutic implications.
J. All. Clin. Immunology, 1975, 56, n° I, 1 - 17.

61 - GODFREY S., KONIG P.
Suppression of exercise-induced asthma by Salbutamol, théophylline, Atropine, Cromolyn and Placebo in a group of asthmatic children.
Pediatrics, 1975, 56, 930 - 934.

62 - GRANERUS G., SIMONSSON B.G., SKOOGH B.E., WETTERQUIST H.
Exercise-induced bronchoconstriction and histamine release.
Scand. J. Resp. Dis., 1971, 52, 131 - 136.

63 - GRIFFITHS J., LEUNG F.Y., GRZYBOWSKI S., CHANG-YEUNG M.
Sequential estimation of plasma catecholamines in exercise-induced asthma.
Chest 1972, 62, 527 - 533.

64 - GRILLIAT J.P., VINIAKER H.
L'asthme d'effort
Concours Médical, 1979, 101, n° 22, 3 687 - 3 693.

65 - GRILLIAT J.P., VINIAKER H., VAILLANDET M., OHLSSON M.G.
Réadaptation des asthmatiques à l'effort.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, 431 - 440.

66 - GUERIN J.C., RUESCH C., PEYRIN L., KALB J.C.
Les catecholamines et la maladie asthmatique. Etude dans l'asthme d'exercice.
Lyon Médical, 1979, 241, n° 1, 13 - 17.

67 - GUERIN J.C., RUESCH C., KALB J.C.
Intérêt du cromoglycate de sodium dans le traitement préventif de l'asthme d'exercice.
Lyon Médical, 1978, 240, n° 19, 515- 516.

68 - GUERIN J.C., RUESCH C., SOUQUET R., FLANDROIS R., KALB J.C.
Asthme induit par l'exercice.
Lyon Médical, 1979, 241, n° 8, 477 - 483.

69 - GUILLET G., GUILLET J.
Les médiateurs de l'anaphylaxie.
La Revue de Médecine, 1980, 21, n° 10, 493 - 497.

70 - HARRIES M.G., BURGE P.S., O'BRIEN I.
Libération d'histamine au cours de la provocation expérimentale d'asthme et d'urticaire.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1980, 8, n° 1, 74.

71 - HARRIES M.G., BURGE P.S., O'BRIEN I., CROMWELL O., PEPYS J.
Blood histamine levels after exercise testing.
Clin. Allergy, 1979, 9, 437 - 441.

72 - HARTEY J.P.R.
Exercise-induced asthma.
Thorax, 1979, 34, 571 - 574

73 - HAYNES R.L., INGRAM R.H., Mac FADDEN E.R.
An assessment of the pulmonary response to exercise in asthma and an analysis of the factores influencing it.
Am. Rev. Resp. Dis., 1976, 114, 739 - 752.

74 - HENDELES L., WEINBERGER M.
Guide du traitement de l'asthme chronique par les préparations orales de théophylline.
Am. J. Dis. Child., 1978, 132, 876 - 880.

75 - HERXHEIMER H.
Hyperventilation asthma.
Lancet, 1946, 1, 83 - 84.

76 - HERXHEIMER H.
Exercise asthma.
Lancet, 1972, 1, 7 747, 436 - 437.

77 - IRNELL L., SWARTLING S.
Maximal expiratory flow-rate at rest and during muscular work in patients with bronchial asthma.
Scand. J. Resp. Dis., 1966, 47, 103-113.

78 - JACQUELIN A., GRATAY A., CHIRON J.P., OLIVIO H.R., SCHARTZ D.
L'asthme à dyspnée d'effort exclusive.
Sem. Hôp., 1962, 38, 599 - 603.

79 - JAMES L., FACIANE J., SLY R.M.
Effect of treadmill exercise on asthmatic children.
J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 57, 408 - 416.

80 - JENNE J.W.
Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustement of the clinical dose of aminophylline.
Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 13, n° 3, 349 - 360.

81 - JIMENEZ-DIAZ C., ARSONA E., PERIANES J.
Studies on histamine in allergic patients.
Int. Arch. Allergy, 1955, 6, 243 - 251.

82 - JONES N.L.
Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic airway obstruction.
Clin. Sci., 1966, 31, 39.

83 - JONES R.S., BUSTON M.H., WHARTON M.J.
The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma.
Brit. J. Dis. Chest, 1962, 56, 78 - 86.

84 - JONES R.S., WHARTON M.J., BUSTON M.H.
Place of physical exercise and bronchodilatator drugs in the assessment of the asthmatic child.
Arch. Dis. Childh., 1963, 38, 539 - 545.

85 - KAWABORI I., PIERSON W., CONQUEST L., BIERMAN C.W.
Incidence of exercise-induced asthma in children.
J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58, 447 - 455.

86 - KENNETH P., MATTIEWS M.D., PAULLINE M.
Post-exercise hyperhistaminemia dermographia and whuzing.
Annals Int. Med., 1970, 72, 241 - 248.

87 - KILHAM H., TOOLEY M., SILVERMAN M.
Running, walking and hyperventilation causing asthma in children.
Thorax, 1979, 34, 582 - 586.

88 - KINDLEY R.T., EGGLESTON P.A., SERBY C., HARRISON W.
Modulation of exercise-induced asthma by Fenoterol and Theophylline.
J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63,n° 3, 159 (abstract 81).

89 - KIVILLOG J.
Bronchial reactivity to exercise and Metacholine in bronchial asthma.
Scand. J. Resp. Dis., 1973, 54, 347 - 358.

90 - KIVILOOG J.
Variability of bronchial reactivity to exercise and Metacholine in bronchial asthma.
Scand. J. Resp. Dis., 1973, 54, 359 - 368.

91 - KJELIMAN B.
Ventilatory capacity and efficiency after exercise in hialthy and asthmatic children.
Scand. J. Resp. Dis., 1969, 50, 41 - 51.

92 - KONIC P., JAFFE P.J., GODFREY S.
The effect of corticosteroïds on exercise-induced asthma.
J. All. Clin. Immunology, 1974, 54, 14.

93 - LAITINEN L.A.I.
Histamine and metacholine challenge in the testing of bronchial reactivity.
Scand. J. Resp. Dis., 1974, suppl. n° 86, 48 pages.

94 - LEFFERT F.
The in-vivo effect of Theophylline on histamine release from human leucocytes.
Clin. Allergy, 1974, 4, 301 - 306.

95 - LICHTENSTEIN L.M., MARGOLIS S.
Histamine release in vitro : inhibition by catecholamines and methylxanthines.
Science, 1968, 161, 902 - 903.

96 - Mac FADDEN E.R., INGRAM R.H.
Exercise-induced asthma. Observations on the initiating stimulus.
N. Engl. J. Med., 1979, 301, n° 14, 763 - 769.

97- MAC FADDEN E.R., SOTER N.A.
A search for chemical mediators of immediate hypersensitivity and humeral factors in the pathogenesis of exercise-induced asthma.
In asthma, Lichtenstein et Austen, Ed., Acad. Press, New-York, 1977, 351 - 364.

98 - MAC FADDEN E.R., STEARNS D., INGRAM R.H., LEITH D.
Relative contributions of hypocapnia and hyperpnea as mechanisms in post-exercise asthma.
J. Appl. Physiol.; 1977, 42, 22 - 23.

99 - MAC NALLY J.F., ENRIGHT P., SOUHRADA J.F.
The role of the oropharynx in exercise-induced bronchoconstriction.
Am. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, 372.

100 - MAC NEIL R.S., NAIRN J.R., MILLER J.S., INGRAM C.G.
Exercise induced asthma.
Q. J. Med., 1966, XXXV, 137, 55 - 67.

101 - MARCELLE R., JUCHMES J., BOTTIN R., LAURENT B.
Mécanisme de la bronchoconstriction induite par l'exercice musculaire.
Rev. Fr. Allergo., 1972, 12, 369 - 380.

102 - MARCHAL A., BESSARD G.
Dosage de l'histaminémie dans les affections respiratoires infectieuses et allergiques de l'enfant.
Rev. Méd. Alpes Franç., 1974, 3, 649 - 655.

103 - MARTIN G.L., ATKINS P.C., CUNSKY C.H., ZWEIMAN B.
Effects of theophylline, terbutaline and prednisone on antigen-induced bronchospasm and mediator release.
J. Allergy Clin. Immunol., 1980, 66, n° 3, 204 - 212.

104 - MEIER-SYDOW J., GONSIOR E.
Régulation physiologique de la tonicité bronchique.
Triangle, Journal SANDOZ des Sciences Médicales, 1979, XIX, 2/3, 37 - 41.

105 - MENEELY G., RENZETTI A., STEELE J., WYATT J., HARRIS H.W.
Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema.
Am. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 762 - 768.

106 - MICHEL F.B., CLAUZEL A. M.
Asthme.
Encycl. Méd. Clin., Paris, Poumon, 9-1977, Fasc. 6 0002 D-10.

107 - MILDON A., LEROUX M., HUTCHEON M., ZAMEL N.
The site of airways obstruction in exercise-induced asthma.
Am. Rev. Resp. Dis., 1974, 110, 409 - 414.

108 - MILLMAN M., GRUNDON W.C., KASCH F., WILKERSON B., HEADLY J.
Controlled exercise in asthmatic in children.
Ann. Allergy, 1965, 220 - 225.

109 - MOIRA N.W., CHAN-YEUNG, VYAS M.N., GRZYBOWSKI.
Exercise-induced asthma.
Am. Rev. Resp. Dis., 1971, 104, 915 - 923.

110 - MORSE J., JONES N., ANDERSON S.D.
The effect of terbutaline in exercise-induced asthma.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1976, 113, 89 - 92.

111 - MORTON A.R., TURNER K.J., FITCH K.D.
Protection from exercise-induced asthma by preexercise cromolyn sodium and its relation-ship to serum IgE level.
Ann. Allergy, 1973, 31, 265 - 270.

112 -NEWHOUSE M.T., BECKLAKE M.R., MACKLEM P.T., Mac GREGOR M.
Effect of alterations in end tidal $CO_2$ tension on flow resistance.
J. Appl. Physiol., 1964, 19, 745.

113 - OREHEK J., GAYRARD P.
Les tests de provocation bronchique non spécifique dans l'asthme.
Bull. eur. Physiopath. Resp., 1976, 12, 565 - 598.

114 - OREHEK J., SARAGA E., GAYRARD P., GRIMAUD Ch., CHARPIN J.
Epreuve d'effort chez l'asthmatique. Etude de 75 patients.
Presse Médicale, 1975, 4, n° 39, 2 789 - 2 792.

115 - PARKER J.O., ASHEKIAN P.B., DI GIORI S., WERST R.O.
Hemodynamic effects of aminophylline in chronic obstructive pulmonary disease.
Circulation, 1967, 25, 365 - 372.

116 - PATEL K.R., KERR J.W., Mac DONALD E.B., Mac KENSIE A.M.
The effect of thymoxamine and cromolyn sodium on post-exercise bronchoconstriction in asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 57, 285 - 292.

117 - PEPYS J., DAVIES R.J., BRESLIN A.B.X., HENDRICKS D.J., HUTCHCROFT B.J.
The effect of inhaled beclomethasone dipropionate (Becotide) and sodium cromoglycate on asthmatic reactions to provocation tests.
Clin. Allergy, 1974, 4, 13.

118 - PETIT J.M.
Physiopathologie de la dyspnée chez l'asthmatique
Maloine édit. 1 vol. 1966, Paris.

119 - PIAFSKY K.M., OGILVIE R.I.
Dosage of theophylline in bronchial asthma.
N. Engl. J. Med., 1975, 5, 1 218 - 1 222.

120 - PIERSON W.E., BIERMAN C.W.
Free running test for exercise-induced bronchospasm.
Pediatrics, 1975, 56, 890.

121 - PIERSON W.E., BIERMAN C.W., STAMM S.J.
Cycloergometer-induced bronchospasm.
J. Allergy, 1969, 43, 136 - 144.

122 - POLLOCK J., KIECHEL F., COOPER D., WEINBERGER M.
Relationship of serum theophylline concentration to inhibition of exercise-induced bronchospasmand comparaison with cromolyn.
Pediatrics, 1977, 60, n° 6, 840 - 844.

123 - POPPIUS H., MUITTARI A., KREUS K.E., KORHONEN O., VILJANEN A.
Exercise asthma and disodium cromoglycate.
Brit. Med. J., 1970, iv., 337 - 339.

124 - POPPIUS H., SALORINNE Y., VILJANEN A.
Inhalation of a new anticholinergic drug, SCH 1 000, in asthma and chronic bronchitis : effect on airway resistance, thoracic gas volume, blood gases and exercise-induced asthma.
Bull. Physiopathol. Resp., 1972, 8, 643 - 652.

125 - POPPIUS H., STENIUS B.
Exercise-induced asthma and dexantrazole.
Eur.J. Clin. Pharmacol., 1977, n° 11, 107 - 109.

126 - PORTER J.F., MITCHELLE R.G.
The distribution of histamine in the blood of healthy and asthmatic children.
Clin. Sci., 1970, 38, 135 - 143.

127 - PORTER J.F., YOUNG J.A., MITCHELLE R.G.
Effects of corticostéroïds on distribution of histamine in the blood of asthmatic children.
Arch. Dis. Child., 1970, 45, 54 - 58.

128 - PREFAUT Ch., TOURNOUX A., DAVID P., MICHEL F.B., CHARDON G.
Le débit maximum expiratoire 25 % - 75 %. Données physiologiques. Intérêt physiopathologique.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1974, 2, 923 - 933.

129 - PREFAUT Ch., TOURNOUX A., MICHEL F.B., BIANCHI M., CHARDON G.
Débit maximum expiratoire 25 % - 75 % (DME 25-75). Son intérêt chez le sujet normal et chez l'asthmatique.
Poumon et coeur, 1972, 28, 179 - 184.

130 - QUEVAUVILLER A.
Pharmacodynamie de la théophylline et de ses dérivés.
Actualités Pharmacol., 1955, 8, 107 - 152.

131 - RAMSEY J.M.
Time course of bronchoconstrictive reponse in asthmatic subjects to reduced temperature.
Thorax, 1977, 32, 26 - 28.

132 - REBUCK A.S., READ J.
Exercise-induced asthma.
Lancet, ii, 1968, 429.

133 - RICEY P.A., ORR T.S.C.
Le mode d'action du cromoglycate disodique.
Les allergies Respiratoires, monographie Lab. FISONS S.A., 1974, 379-399.

134 - ROSE B.
Studies on blood histamine in patients with allergy.
J. Clin. Invest., 1941, 20, 419 - 428.

135 - RUFF F., BERNADOU M.
Approche fonctionnelle de la maladie asthmatique.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1979, 7, 125 - 132.

136 - RUFF F., SAINDELLE A., DUTRIPON E., PARROT J.L.
Continuous automatic fluorometric evaluation of total blood histamine.
Nature, 1967, 214, 279 - 281.

137 - RUFF F., SANTAIS M.C., FOUSSARD C., PARROT J.L.
Improvement of the automatized fluorometric technic of histamine measurement.
Agents and Actions, 1977, 7, n° 1, 122 - 123.

138 - RUFF F., SANTAIS M.C., MENILLET G., COUSSA M.L., SALTIEL J.C., CHRETIEN J.
Intérêt de la détermination de la théophyllinémie dans l'établissement d'un traitement efficace par voie orale dans l'asthme.
Rev. Fr. Mal. Resp., 1980, 8, n° 1, 21 - 24.

139 - RUFIN P., BENOIST M.R., JEAN R., SCHEINMANN P., PAUPE J.
La détection du bronchospasme induit par l'exercice chez l'enfant asthmatique. Comparaison entre la course libre et la cycloergométrie.
Rev. Franç. Allergol., 1979, 19, n° 3, 137 - 143.

140 - RUFIN P., JEAN R., BENOIST M.R., TAUSANOV M., PAUPE J., VIALATTE J.
Course libre chez l'enfant asthmatique.
Rev. Franç. Allergol., 1976, 16, n° 3, 151 - 155.

141 - SABBAH A.
Etude biologique de l'activité préventive du THIO-THEO dans l'hypersensibilité réaginique par l'histamine-release.
Ouest Médical, 1979, 32, 1 011 - 1 017.

142 - SALEM H., JACKSON R.H.
Oral theophylline preparations. A review of their clinical efficacy in the treatment of bronchial asthma.
Ann. Allergy, 1974, 32, 189 - 199.

143 - SANTAIS M.C.
Dosage fluorométrique automatisé de l'histamine. Applications en physiologie normale et pathologique.
Diplôme EPME, Paris, 1977, 79 pages.

144 - SANTAIS M.C., RUFF F.
L'histamine : Automatisation du dosage fluorimétrique, applications en physiologie normale et pathologique.
Pan. Physiopath. Neurohumorale, Lab. de Physiol. Ed., Tours, 1978, 145 - 191.

145 - SALTER H.H.
On asthma.
2nd edit. London : John Churchill and son. 1868.

146 - SCHEINMANN P., RUFIN P.
Bronchospasme induit par l'exercice chez l'enfant asthmatique.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris-Flammarion, 1978, 192 - 200.

147 - SEALE J.P., ANDERSON S.D., LINDSAY D.A.
A comparaison of oral theophylline and oral salbutamol in exercise-induced asthma.
Aust. N. Z. J. Med., 1977, 7, n° 3, 270 - 274.

148 - SEATON A., DAVIES G., GAZIANO D., HUGHES R.O.
Exercise-induced asthma.
Brit. Med. J., 1969, 3, 556 - 558.

149 - SHERMAN P., MORRIS A., ARROYAVE C.M., SELNER P.A.
Changes in plasma cyclic AMP, cyclic GMP, histamine and prostaglandins during exercise-induced asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, n° 3, 154 (abstract 64 ).

150 - SHORE A., BURKHALTER A., COHN V.H.
A method for the fluorometric assay of histamine in tissues.
J. Pharmacol., Exp. Ther., 1959, 127, 182 - 186.

151 - SHTURMAN-ELLSTEIN R., ZEBALLOS R.J., BUCKLEY J.M., SOUHRADA J.F.
The benefical effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 118, 65 - 73.

152 - SILVERMAN M., ANDERSON S.D.
Standardization of exercise tests in asthmatic children.
Arch. Dis. Childh., 1972, 47, 882 - 889.

153 - SILVERMAN M., ANDREA T.
The time-course of disodium cromoglycate in asthmatic children.
Arch. Dis. Childh., 1972, 47, 419 - 422.

154 - SILVERMAN M., KONIG P., GODFREY S.
The use of serial exercise tests to assess the efficacity and duration of action of drugs for asthma.
Thorax, 1973, 28, 574.

155 - SILVERMAN M., TURNER-WARWICK M.
Exercise-related changes in airway obstruction : frequency and clinical correlates in asthmatic children.
Ann. Allergy, 1970, 28, 1 - 16.

156 - SILVERMAN M., TURNER-WARWICK M.
The effect of disodium cromoglycate on skin test positive and skin test negative patients with asthma.
Clin. Allergy, 1972, 2, 137 - 142.

157 - SIMON R.A., GINSBERG M., TIMMS R.M., STEVENSON D.D.
Exercise-induced bronchospasm : a study of plasma mediators.
J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, n° 3, 153 (abstract 62).

158 - SIMON R.A., STEVENSON D.D., ARROYAVE C., TAN M.D.
The relationship of plasma-histamine to the activity of bronchial asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1977, 60, n° 5, 312 - 316.

159 - SIMONS F.E.R., BIERMAN C.W., SARENKLE A.C., SIMONS K.J.
Efficacity of Diphylline in exercise-induced bronchospasm.
Pediatrics, 1975, 56, 916 - 918.

160 - SIMONSSON B.G., SKOOGH B., EKSTROM-JODAL B.
Exercise-induced airways constriction.
Thorax, 1972, 27, 169 - 180.

161 - SLY R.M.
Exercise-related changes in airway obstruction : frequency and clinical correlates in asthmatic children.
Ann. Allergy, 1970, 28, 1 - 16.

162 - SLY R.M.
Evaluation of dissodium cromoglycate in asthmatic children.
Ann. Allergy, 1970, 28, 299.

163 - SLY R.M., HEIMLICH E.M., BUSSER R.J., STRICK L.
Exercise-induced bronchospasm : effect of adrenergic or cholinergic blockage.
J. Allergy, 1967, 40, 93.

164 - STANESCU D.
L'asthme d'effort.
Lyon méditerranée médical, 1973, 9, n° 27, 2 645 - 2 647.

165 - STANESCU D.C., TECULESCU D.B.
Exercise and cough-induced asthma.
Respiration, 1970, 27, 377;

166 - STEMMANN E.A., KOSCHE F., BRAUN S.H.
A comparaison of the effects of SCH 1 000, sodium cromoglycate and adrenergic drugs on exercise-induced asthma in children.
Postgraduate Med. J., 1975, 51, suppl. n° 7, 105.

167 - STERLING G.M.
The mecanism of bronchoconstriction due to hypocapnia in man.
Clin. Sci., 1968, 34, 277.

168 - STRAHSS R.H., INGRAM R.H., Mac FADDEN E.R.
A critical assessment of the roles of circulating hydrogen ion and lactate in the production of exercise-induced asthma.
J. Clin. Invest., 1977, 60, 658 - 664.

169 - STRAUSS R.H., Mac FADDEN E.R., INGRAM R.H.
Enhancement of exercise-induced asthma by cold air.
N. Engl. J. Med., 1977, 297, 743 - 747.

170 - STRAUSS R.H., Mac FADDEN E.R., INGRAM R.H.
Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma.
J. Clin. Invest., 1978, 61, 433 - 440.

171 - SZENTIVANYI A.
The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.
J. Allergy, 1968, 42, 203.

172 - TASHKIN D.P., SIMMON D.H.
Effects of cardon dioxide breathing on specific airway conductance in normal and asthmatic subjects.
Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 106, 729.

173 - TAYLOR W.A., FRANCIS D.H., SHELDON D., ROITT J.M.
Antianaphylactic action of cromolyn, theophylline, isoprenaline and prostaglandins.
Int. Arch. Allergy, 1974, 46, 104 - 120.

174 - THOMSON N.C., PATEL K.R., KERR J.W.
Sodium cromoglycate and ipratropium bromide in exercise-induced asthma.
Thorax, 1978, 33, 694 - 699.

175 - THOROWGOOD J.C.
Notes on asthma.
2nd edit. London : John Churchill and son. 1868.

176 - TOURNOUX A.
Etude physiologique et physiopathologique de la courbe d'expiration forcée. Place du débit maximum expiratoire 25 % - 75 % parmi les tests d'obstruction bronchique.
Thèse médecine Montpellier, 1973, 131 pages, 172 références.

177 - TURIAF J., JACQUELIN A.
L'asthme d'effort.
Bull. Med., 1943, 14, 209 - 210.

178 - VASSALO Ch.L., GEE J.B.L., BOMM B.M.
Exercise-induced asthma.
Am. Rev. Resp. Dis., 1972, 105, 42 - 49.

179 - VAVRA J., MACEK M., SPICAK V.
La capacité de travail chez les enfants asthmatiques.
La revue de médecine, 1969, 1, 3 - 8.

180 - VERGERET J., TAYTARD A., BERNADOU J., JEANJEAN F., POUJEAU H., FREOUR P.
L'asthme d'effort.
Bordeaux Med., 1980, 13, 229 - 234.

181 - VINIAKER H., OHLSSON M.G., GALAS J.M., VAILLANDET M., GRILLIAT J.P.
Epreuve d'effort chez les asthmatiques, techniques et réalisations, leurs résultats.
Ann. Med. Nancy, 1976, 15, 1 297 - 1 308.

182 - WEINBERG E.G.
Experience with SCH 1 000 in the treatment of exercise-induced asthma in children.
Postgraduate Med. J., 1975, 51, suppl. n° 7, 128.

183 - WEINSTEIN R.E., ANDERSON J.A., KUALE P.K., SWEET L.C.
Effects of humidification on exercise-induced asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 57, 250 - 251.

184 - WIDDICOMBE J.G.
Reflexe control of airways smooth musele.
Postgraduate Med. J., 1975, 51, suppl. n° 7, 36 - 43.

185 - WILLIS T.
Pharmaceutica Rationales.
Part. 2, London : Dring, Harper and Leigh, 1679.

186 - ZEBALLOS R.J., SHTURMAN-ELLSTEIN R., Mac NALLY J.F., HIRSCH J.E., SOUHRADA J.F.
The role of hyperventilation in exercise-induced bronchoconstriction.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 118, 877 - 884.

187 - ZIELINSKI J., CHODOSWSKA E.
Exercise-induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. Its prevention with an antihistaminic agent.
Respiration, 1977, 34, 31 - 35.

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .. p 1

REVUE DE LA LITTERATURE .. p 4

- I - Caractéristiques de l'asthme d'exercice .. p 5

A - Influence de l'exercice sur la bronchomotricité .. p 5

1) Modifications de la bronchomotricité au cours de l'exercice .. p 5

2) Aspects cliniques .. p 6

B - Reproductibilité de l'asthme d'exercice .. p 7

1) Exercices .. p 7

a) Nature de l'exercice

b) Conditions de l'exercice

c) Exercice idéal

2) Critères du diagnostic positif de l'asthme .. p 9
l'exercice en laboratoire

a) Perception de sibilants à l'auscultation pulmonaire

b) Mesures spirométriques

c) Conductance et résistance des voies aériennes

d) Enregistrement continu et simultané des variations du débit aérien et de la pression buccale

e) Autres paramètres moins couramment utilisés

C - Fréquence de l'asthme d'exercice dans la littérature .. p 12

1) Résultats divergents .. p 12

2) Facteurs influençant la divergence .. p 13

a) Facteurs dépendant des sujets asthmatiques choisis

b) Facteurs dépendant des conditions de l'exercice

- II - Physiopathologie de l'asthme d'exercice .. p 16

A - Facteurs physico-chimiques .. p 16

1) L'hypocapnie .. p 16

2) L'hypoxie .. p 17

3) L'acide lactique .. p 17

4) L'hyperventilation .. p 17

B - Rôle du système neuro-végétatif .. p 19
1) Système sympathique .. p 19
2) Système parasympathique .. p 20

C - Rôle des médiateurs chimiques .. p 21
1) Rappel sur l'histamine .. p 21
a) Métabolisme
b) Histamine et poumons
c) Régulation de la libération
2) Hypothèse de la libération d'histamine comme mécanisme de l'asthme d'exercice .. p 24

- III - Traitement de l'asthme d'exercice .. p 26
A - Les médicaments de l'asthme d'exercice .. p 26
1) Les corticoïdes .. p 26
2) Les antihistaminiques .. p 27
3) Les anticholinergiques .. p 27
4) Les alpha-bloquants .. p 28
5) Les béta-stimulants .. p 28
6) Le cromoglycate disodique .. p 29
7) La théophylline .. p 30
a) Traitement de la maladie asthmatique par la théophylline
b) Efficacité dans l'asthme d'exercice

B - Réentrainement des asthmatiques à l'exercice .. p 32

- IV - Conclusion sur l'asthme d'exercice .. p 34

TRAVAIL PERSONNEL EN LABORATOIRE .. p 36
- I - Introduction - but de ce travail .. p 37

- II - Matériel et méthode .. p 38
A - Sujets .. p 38
1) Sujets asthmatiques .. p 38
2) sujets témoins .. p 39
B - Exercice .. p 39
C - Mode d'appréciation du bronchospasme .. p 41

D - Prélèvement et dosage de l'histaminémie .. p 43

1) Prélèvement .. p 43

2) Dosage de l'histaminémie .. p 43

E - Administration de théophylline. Prélèvement et dosage de la théophyllinémie .. p 45

1) Administration de théophylline .. p 45

2) Prélèvement .. p 45

3) Dosage de la théophyllinémie .. p 45

F - Déroulement des épreuves .. p 47

1) Chez les asthmatiques .. p 48

2) Chez les témoins .. p 49

G - Etude statistique .. p 49

- III - Résultats .. p 51

A - Epreuve d'exercice .. p 51

1) Chez les sujets asthmatiques .. p 51

2) Chez les sujets témoins .. p 52

B - Modification de l'histaminémie par l'exercice .. p 54

1) Comparaison entre les sujets asthmatiques et les sujets témoins .. p 54

a) Histaminémie avant l'exercice

b) Histaminémie après l'exercice

c) Modification par l'exercice

2) Comparaison entre les sujets asthmatiques sans bronchospasme d'exercice et les sujets avec bronchospasme d'exercice .. p 57

a) Histaminémie avant l'exercice

b) Histaminémie après l'exercice

c) Modification par l'exercice

C - Action de la théophylline .. p 59

1) Théophyllinémies .. p 59

2) Prévention de l'asthme d'exercice .. p 61

3) Modification de l'histaminémie par la théophylline .. p 65

a) Comparaison entre les sujets asthmatiques et les sujets témoins

b) Comparaison entre les asthmatiques avec bronchospamse et les asthmatiques sans bronchospasme

- IV - Discussion .. p 70

A - Nombre de bronchospasmes obtenus .. p 70

1) Facteurs liés aux sujets asthmatiques choisis .. p 70

2) Facteurs liés aux conditions de l'exercice .. p 71

B - Modification de l'histaminémie par l'exercice .. p 72

C - Action de la théophylline .. p 75

1) Efficacité de la théophylline .. p 75

2) Théophyllinémies .. p 75

3) Modification de l'histaminémie par la théophylline .. p 76

CONCLUSION .. p 78

BIBLIOGRAPHIE .. p 81

TABLE DES MATIERES .. p 104